Organizadores:
Ray Braga Romero
Adilson de Oliveira Ferreira Júnior
Alessandra dos Santos Danziger Silvério
Gérsika Bitencourt Santos
Fiorita Gonzales Lopes Mundim

DOENÇAS PRIÔNICAS:

UMA ABORDAGEM CLÍNICA

Ano 2023

Organizadores:
Ray Braga Romero
Adilson de Oliveira Ferreira Júnior
Alessandra dos Santos Danziger Silvério
Gérsika Bitencourt Santos
Fiorita Gonzales Lopes Mundim

DOENÇAS PRIÔNICAS:

UMA ABORDAGEM CLÍNICA

Ano 2023

CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE

Doenças prionicas: uma abordagem clínica

Diagramação: Nataly Evilin Gayde
Correção: Maiara Ferreira
Indexação: Amanda Kelly da Costa Veiga
Revisão: Os autores
Organizadores: Ray Braga Romero
Adilson de Oliveira Ferreira Júnior
Alessandra dos Santos Danziger Silvério
Gérsika Bitencourt Santos
Fiorita Gonzales Lopes Mundim

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

D651 Doenças prionicas: uma abordagem clínica / Organizadores Ray Braga Romero, Adilson de Oliveira Ferreira Júnior, Alessandra dos Santos Danziger Silvério, et al. – Ponta Grossa - PR: Atena, 2023.

Outras organizadoras
Gérsika Bitencourt Santos
Fiorita Gonzales Lopes Mundim

Formato: PDF
Requisitos de sistema: Adobe Acrobat Reader
Modo de acesso: World Wide Web
Inclui bibliografia
ISBN 978-65-258-1827-6
DOI: https://doi.org/10.22533/at.ed.276232909

1. Doenças - Causas. I. Romero, Ray Braga (Organizador). II. Ferreira Júnior, Adilson de Oliveira (Organizador). III. Silvério, Alessandra dos Santos Danziger (Organizadora). IV. Título.

CDD 610.19

Elaborado por Bibliotecária Janaina Ramos – CRB-8/9166

Atena Editora
Ponta Grossa – Paraná – Brasil
Telefone: +55 (42) 3323-5493
www.atenaeditora.com.br
contato@atenaeditora.com.br

DECLARAÇÃO DOS AUTORES

Os autores desta obra: 1. Atestam não possuir qualquer interesse comercial que constitua um conflito de interesses em relação ao artigo científico publicado; 2. Declaram que participaram ativamente da construção dos respectivos manuscritos, preferencialmente na: a) Concepção do estudo, e/ou aquisição de dados, e/ou análise e interpretação de dados; b) Elaboração do artigo ou revisão com vistas a tornar o material intelectualmente relevante; c) Aprovação final do manuscrito para submissão.; 3. Certificam que os artigos científicos publicados estão completamente isentos de dados e/ou resultados fraudulentos; 4. Confirmam a citação e a referência correta de todos os dados e de interpretações de dados de outras pesquisas; 5. Reconhecem terem informado todas as fontes de financiamento recebidas para a consecução da pesquisa; 6. Autorizam a edição da obra, que incluem os registros de ficha catalográfica, ISBN, DOI e demais indexadores, projeto visual e criação de capa, diagramação de miolo, assim como lançamento e divulgação da mesma conforme critérios da Atena Editora.

DECLARAÇÃO DA EDITORA

A Atena Editora declara, para os devidos fins de direito, que: 1. A presente publicação constitui apenas transferência temporária dos direitos autorais, direito sobre a publicação, inclusive não constitui responsabilidade solidária na criação dos manuscritos publicados, nos termos previstos na Lei sobre direitos autorais (Lei 9610/98), no art. 184 do Código Penal e no art. 927 do Código Civil; 2. Autoriza e incentiva os autores a assinarem contratos com repositórios institucionais, com fins exclusivos de divulgação da obra, desde que com o devido reconhecimento de autoria e edição e sem qualquer finalidade comercial; 3. Todos os e-book são *open access, desta forma* não os comercializa em seu site, sites parceiros, plataformas de *e-commerce,* ou qualquer outro meio virtual ou físico, portanto, está isenta de repasses de direitos autorais aos autores; 4. Todos os membros do conselho editorial são doutores e vinculados a instituições de ensino superior públicas, conforme recomendação da CAPES para obtenção do Qualis livro; 5. Não cede, comercializa ou autoriza a utilização dos nomes e e-mails dos autores, bem como nenhum outro dado dos mesmos, para qualquer finalidade que não o escopo da divulgação desta obra.

SUMÁRIO

SUMÁRIO

SUMÁRIO

Fiorita Gonzales Lopes Mundim
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-7375-4108

Ray Braga Romero
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3603-6067

INTRODUÇÃO

As doenças priônicas são doenças neurodegenerativas fatais causadas por patógenos denominados príons. Eles são compostos de PrPSc, uma isoforma mal dobrada da proteína priônica celular normal (PrPC). As doenças priônicas incluem *Scrapie* em ovelhas e caprinos, encefalopatia espongiforme em bovinos (BSE), doença debilitante crônica (CWD) em veados e alces, e doença de Kuru e Creutzfeldt-Jakob (CJD) em humanos. (BROWN et al., 1998).

Como exemplificado pela transmissão entre espécies de BSE para humanos causando variante CJD, em todo mundo, as doenças priônicas representam um risco para a saúde pública humana. Atualmente, nenhuma cura ou terapia está disponível para estas doenças devastadoras.

HISTÓRICO DOS PRÍONS

A história da doença do príon *Scrapie* foi documentada pela primeira vez no século 18. As ovelhas estavam sendo reproduzidas por consanguinidade para melhorar a qualidade da lã no mercado inglês (DOBLER, 2010). À medida que a endogamia aumentava, o mesmo aconteceu com a incidência de S*crapie*. Como o mercado de lã entrou em recessão perto do final do século 19, a necessidade de alta qualidade diminuiu. O foco na criação de ovelhas passou a ser o mercado de carnes. Então, a incidência de endogamia reduziu, o que levou uma diminuição dos sintomas nas ovelhas (DOBLER, 2010). Em meados do século 19, um estudo científico foi realizado por veterinários da França, Inglaterra e Alemanha para determinar o agente infeccioso do S*crapie*. Bensoit e seus colegas caracterizaram a vacuolização neuronal da doença, mas não conseguiram transmiti-la para uma ovelha saudável a partir da inoculação de cérebros e transfusões de sangue de ovelhas infectadas (BROWN et al., 2009).

Em 1936, os cientistas Cuillé e Chelle descobriram que *Scrapie* mostrava um longo tempo de incubação, de um a dois anos, quando inoculado por via subcutânea, intracraniana e perifericamente em ovelhas. Eles infectaram o cérebro e a medula espinhal e descobriram que o tempo de incubação variava com o método de inoculação. Animais inoculados por via intracraniana mostraram o menor tempo de incubação até o início da doença. Já a inoculação periférica resultou no maior tempo de incubação. (PLINSTON et al., 2011).

Em um estudo independente em inglês, *Scrapie* foi introduzido em muitos rebanhos durante a vacinação de ovelhas jovens para prevenir doença do *Luping* (uma doença endêmica transmitida por carrapatos da Grã-Bretanha). A vacina contra a doença do *Louping* foi realizada a partir de cérebros infectados e formalizados de ovelha com exposição a doença do L*ouping*. Mais tarde, descobriu-se que as vacinas geradas continham zero *Scrapie*. Isso confirmou as conclusões de Cuillé e Chelle. (STACK et al., 2009).

Em 1965, Carleton Gajdusek transmitiu, experimentalmente, (o príon humano (doença Kuru) para chimpanzés após um período de incubação de dois anos. Mais tarde, a *Scrapie* foi transmitida experimentalmente de ovelhas para bovinos e Encefalopatia Espongiforme Bovina (BSE) foi transmitida experimentalmente de bovinos para ovinos e humanos. Doença Debilitante Crônica (CWD) foi transmitida experimentalmente de veado para gado. (STACK et al., 2009).

A capacidade da doença priônica de se transmitir através da barreira da espécie confirma a natureza transmissível. Um surto de BSE chamou a atenção durante a década de 1990. O primeiro caso de BSE foi diagnosticado em 1986. Em 1993, a incidência de BSE atingiu o pico. Wilesmith et al. descobriram vários fatores de risco para a propagação da doença priônica enquanto estudava a BSE, dados e o seu tempo de incubação em bovinos. Em sua pesquisa, Wilesmith analisou os fatores de risco, tais como dieta, vacinas, hormônios e tratamentos com inseticidas. O fator de risco comum foi um suplemento proteico, farinha de carne e ossos (MBM). O MBM é um produto das miudezas de animais abatidos e encontrado em rações de desmame para bezerros. Isto foi consistente para as raças leiteiras e de corte, mas bezerros tiveram maior incidência de BSE do que os de corte. Como os bezerros leiteiros são alimentados via confinamento e bezerros de corte são alimentados a pasto, isso foi consistente com a hipótese de que a MBM está ligada à BSE. (HAMIR et al., 2007).

Assim, o processo de produção de MBM foi revisto. Na década de 1970, o

MBM no Reino Unido continha miudezas de ovinos e bovinos. Sendo que havia uma alta taxa de incidência de *Scrapie* em ovelhas neste País (dois animais por 1.000 estavam infectados) (NATHANSON, WILESMITH e GRIOT, 1997).

Os cientistas então se preocuparam com as propriedades físicas dos príons. PrP que é ligado às membranas lipídicas celulares com um glicosil fosfatidil inositol (GPI) (NATHANSON, WILESMITH e GRIOT, 1997).

Os príons são resistentes ao calor e às substâncias desnaturantes mais agressivas usadas para inativar solventes lipídicos. Mesmo com a mudança no processo de produção, os lipídios infectados ainda estavam presentes na farinha (MBM) permitindo que os príons infectassem animais que a consumiram. A incidência de BSE no Reino Unido aumentou gradualmente de 1987 a 1990. Houve um aumento exponencial da doença a partir de 1990 a 1993. Após 1993, a incidência de BSE em bovinos diminuiu gradualmente. (NATHANSON, WILESMITH e GRIOT, 1997).

Em 1988, o Reino Unido proibiu a realimentação de MBM de ruminantes a ruminantes que levou à diminuição da BSE após 1993 (NATHANSON, WILESMITH e GRIOT, 1997).

O QUE É UM PRÍON?

Acredita-se amplamente que um príon seja uma isoforma mal dobrada da proteína celular normal ubiquamente expressa, PrPC (PAN et al., 1993; PRUSINER, 1998).

É abundante nas células neuronais do cérebro e medula espinhal. O PrPC se liga às membranas lipídicas celulares como uma âncora GPI. Dentro PrPSc, algumas das α-hélices de PrPC são transformados em camadas β. (PRUSINER et al., 1983).

Embora tanto o PrPC e PrPSc compartilham a mesma sequência primária de aminoácidos, PrPSc tem camadas β redobradas a partir de uma porção da estrutura de bobina aleatória α-hélice de PrPC. Por causa da diminuição do número de α-hélices e aumento do número de camadas β, o PrPSc é menos solúvel e mais resistente às proteases. (JEFFREY et al., 2000).

A diminuição da solubilidade e aumento da resistência às proteases resultam na natureza hidrofóbica da PrPSc. O aumento do teor de camadas β expõe mais íons de hidrogênio. Em PrPC normal, as α-hélices protegem os íons de hidrogênio por envolvimento com aminoácidos. Estas alterações causam agregados de PrPSc que se acumulam nos neurônios das áreas cerebrais

afetadas. (BATE et al., 2009).

Este processo leva à degeneração das sinapses e, finalmente, à morte neuronal. Cristalografia de raio-x e estudos de ressonância magnética nuclear revelaram que PrPC apresentavam uma estrutura bastante desestruturada na região N-terminal e um domínio globular C-terminal estável. Mostrou três α-hélices e duas camadas β antiparalelas curtas. De acordo com a espectroscopia de infravermelho transformada de Fourier, o PrPSc continha 30% de α-hélice e 43% de β-folha. (JI e ZHANG, 2010).

Isso contrasta com o PrPC normal que contém 42% de α-hélice e 3% de β-folha. Quando PrPC converte em PrPSc, o teor de folha β aumenta significativamente enquanto o teor de α-hélice diminui. É por isso que um número maior de β é indicativo de formação de doenças priônicas. As camadas β ocorrem principalmente na região N-terminal (KONOLD et al., 2010; STACK et al., 1998).

Os príons merecem mais estudos devido ao fato de serem potencialmente transmissível, causar doenças atualmente incuráveis e ter grande impacto socioeconômico e na saúde em âmbito regional e até mundial (KASCSAK et al., 1986).

REFERÊNCIAS:

1. BATE, Clive et al. **Glimepiride reduces the expression of PrPC, prevents PrPSc formation and protects against prion mediated neurotoxicity**. PLoS One, v. 4, n. 12, p. e8221, 2009.

2. BROWN, Paul et al. **1755 and all that: a historical primer of transmissible spongiform encephalopathy**. Bmj, v. 317, n. 7174, p. 1688-1692, 1998.

3. BROWN, Paul. **Reflections on a half-century in the field of transmissible spongiform encephalopathy**. Folia Neuropathologica, v. 47, n. 2, p. 95-103, 2009.

4. DOBLER, **Gerhard. Zoonotic tick-borne flaviviruses.** Veterinary microbiology, v. 140, n. 3-4, p. 221-228, 2010.

5. HAMIR, A. N. et al. **Susceptibility of cattle to first-passage intracerebral inoculation with chronic wasting disease agent from white-tailed deer**. Veterinary pathology, v. 44, n. 4, p. 487-493, 2007.

6. JEFFREY, Martin et al. **Synapse loss associated with abnormal PrP precedes neuronal degeneration in the scrapie-infected murine hippocampus**. Neuropathology and applied neurobiology, v. 26, n. 1, p. 41-54, 2000.

7. JI, Hong-Fang; ZHANG, Hong-Yu. **β-sheet constitution of prion proteins**. Trends in biochemical sciences, v. 35, n. 3, p. 129-134, 2010.

8. KASCSAK, R. J. et al. Immunological comparison of scrapie-associated fibrils isolated from animals infected with four different scrapie strains. Journal of virology, v. 59, n. 3, p. 676-683, 1986.

9. KONOLD, Timm et al. **Monitoring of clinical signs in goats with transmissible spongiform encephalopathies**. BMC veterinary research, v. 6, p. 1-16, 2010.

10. NATHANSON, Neal; WILESMITH, John; GRIOT, Christian. **Bovine spongiform encephalopathy (BSE): causes and consequences of a common source epidemic**. American journal of epidemiology, v. 145, n. 11, p. 959-969, 1997.

11. PLINSTON, Chris et al. **Increased susceptibility of human-PrP transgenic mice to bovine spongiform encephalopathy infection following passage in sheep**. Journal of virology, v. 85, n. 3, p. 1174-1181, 2011.

12. PAN, Keh-Ming et al. **Conversion of alpha-helices into beta-sheets features in the formation of the scrapie prion proteins**. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 90, n. 23, p. 10962-10966, 1993.

13. PRUSINER, Stanley B. **Prions**. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 95, n. 23, p. 13363-13383, 1998.

14. PRUSINER, Stanley B. et al. **Scrapie prions aggregate to form amyloid-like birefringent rods**. Cell, v. 35, n. 2, p. 349-358, 1983.

15. STACK, Michael et al. **Three serial passages of bovine spongiform encephalopathy in sheep do not significantly affect discriminatory test results**. Journal of general virology, v. 90, n. 3, p. 764-768, 2009.

16. STACK, M. J. et al. **The distribution of scrapie-associated fibrils in neural and non-neural tissues of advanced clinical cases of natural scrapie in sheep**. Research in veterinary science, v. 64, n. 2, p. 141-146, 1998.

CAPÍTULO 1

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

Data de aceite: 02/09/2023

Lethícia Fernandes Jorge
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-1540-9517

Maria Clara Garcia de Oliveira
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0003-2937-3230

Sérgio Antônio Murad Neto
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0001-8490-6050

Ray Braga Romero
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3603-6067

INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma doença rara e fatal do sistema nervoso que se enquadra dentro das encefalopatias espongiformes transmissíveis ou também chamadas, doenças priônicas. A característica central das doenças priônicas é a conversão da forma celular normal da proteína príon codificada pelo hospedeiro (PrP^{C}) em uma isoforma anormal designada PrPSc (HILL *et al.,* 2003). Apesar de não se saber a função exata da proteína príon, sabe-se que o acúmulo anormal dessas proteínas pode ocasionar degeneração neuronal frequentemente fatal.

Existem três grupos principais de doenças priônicas humanas: esporádicos, genéticos e adquiridos. A DCJ esporádica é a patologia priônica que mais acomete os seres humanos, sendo responsável por cerca de 90% dos casos envolvendo príons (HERMANN et al., 2021). Tem sido descrita desde 1920 como uma doença que causa uma deterioração neurológica rápida e óbito em pouco tempo. Além disso, existem diferentes subtipos clínico-patológicos da DCJ com apresentações variáveis. A acentuada heterogeneidade clínica observada na forma esporádica ainda não foi explicada, mas está correlacionada a

alta propagação de diferentes cepas de príons humanos (HILL et al., 2003).

A concentração de príons da doença varia de acordo com o indivíduo infectado, mas se sabe que áreas como o cérebro, retina e nervo óptico são mais afetadas, assim gerando sintomas neurológicos, incluindo progressão rápida da demência, sinais cerebelares e extrapiramidais, além de mioclonia e sintomas visuais. De forma geral, o pico de incidência da doença se situa em torno dos 70 anos e a progressão da doença se dá de maneira rápida com estimativa média de seis meses (OLIVEIRA, DIAS E MARQUES, 2020).

Apesar de contar com a ajuda do RT-QuIC, ressonância magnética, EEG e biomarcadores de suporte, sabe-se que o diagnóstico precoce ainda é um desafio. Além disso, DCJ representa um risco potencial de transmissão iatrogênica, pois pode incubar assintomaticamente em humanos por décadas antes de se tornar clinicamente aparente (WILSON e RICKETTS, 2006).

ETIOLOGIA

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é uma doença neurodegenerativa progressiva que é causada pelo acúmulo anormal e/ou metabolismo de proteínas priônicas. Dentre as encefalopatias espongiformes a DCJ é a doença priônica mais comum. (APPLEBY, APPLEBY e RABINS, 2008)

Existem quatro formas dessa doença: esporádica (etiologia desconhecida), hereditária (familiar), iatrogênica (tratamento com o hormônio do crescimento retirado de cadáveres, transplante de dura-máter ou córnea, uso de eletrodos EEG contaminados) e doença infecciosa (nova variante). (APPLEBY, APPLEBY e RABINS, 2008)

Geralmente é da forma esporádica, mas cerca de 10-15% dos casos são hereditários e esta forma de CJD é herdada de forma autossômica dominante. Em uma pequena minoria de pacientes, as doenças priônicas são adquiridas por transmissão iatrogênica ou pela variante que se dá pela exposição ao agente da encefalopatia espongiforme bovina (BSE). (APPLEBY, APPLEBY e RABINS, 2008; DEARMOND e PRUSINER, 1995)

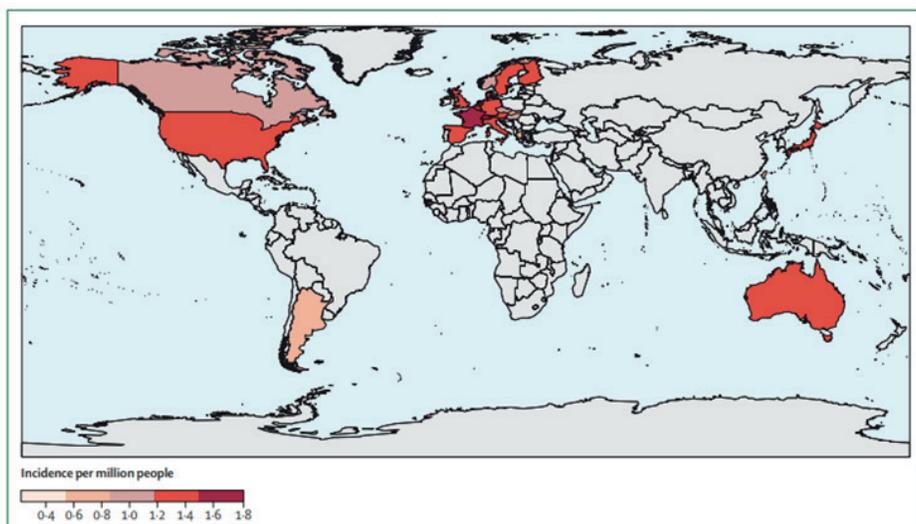
A etiologia da sCJD permanece desconhecida até hoje, porém há hipóteses de sua origem, como a PrPSc (proteína causadora da doença) que pode ser formada espontaneamente a partir de PrPC ou através de uma mutação somática relacionada à idade do gene da proteína príon PRNP. Tais mutações podem ocorrer aleatoriamente na população a uma taxa de quase 1 caso por milhão de pessoas por ano, o que corresponde aproximadamente à incidência de sCJD. A conversão espontânea geralmente ocorre em um único neurônio ou em um grupo de neurônios, possivelmente após um erro casual durante a expressão do gene PrP. O PrPSc então inicia uma reação em cadeia resultando na disseminação da doença para outros neurônios suscetíveis. (APPLEBY, APPLEBY e

RABINS, 2008; DEARMOND e PRUSINER, 1995)

EPIDEMIOLOGIA

A incidência da Doença de Creutzfeldt-Jakob no mundo é de 1-2 casos por milhão ao ano (JONES e MEAD 2020). Segundo o Centro de Controle e Prevenção de Doenças dos Estados Unidos da América, o risco de contrair DCJ tem relação com aumento da faixa etária; a taxa anual média de 2016–2020 nos Estados Unidos foi de cerca de 5 casos por milhão em pessoas com 55 anos de idade ou mais (CDC, 2021).

Globalmente, os dados de incidência de CJD são coletados pela CJD International Surveillance Network EuroCJD. Estudos mostraram aumento nas taxas de incidência e mortalidade da DCJ esporádica no Reino Unido e outros países nos quais a vigilância sistemática é realizada. A principal hipótese apontada, foi a ampliação do número populacional que está na faixa etária pico de incidência. Além disso, a melhor instrução dos profissionais clínicos, mudanças na definição de caso esporádico e métodos diagnósticos mais sensíveis também foram citados como contribuintes. O declínio do número de novos casos a partir de 2018 tem como hipótese principal o atraso na obtenção de dados definitivos para os mais recentes. (UTTLEY *et al.,* 2020).

FIGURA 1

Relatórios globais de incidência esporádica da DCJ por milhão de pessoas (UTTLEY *et al.,* 2020).

Segundo o Ministério da Saúde, no Brasil, desde 2005 a DCJ integra a Lista das Doenças de Notificação Compulsória; e entre os anos de 2005 a 2014, foram notificados 603

casos suspeitos. Destes, 55 foram confirmados, 52 foram descartados, 92 foram indefinidos e 404 tiveram a classificação final ignorada ou em branco. Desde que a vigilância da DCJ foi instituída no Brasil, nenhum caso da forma vDCJ foi confirmado. (BRASIL, 2023).

Além disso, há indicação de que a maior incidência desses casos está relativamente ligada ao maior acesso às áreas com unidades de vigilância estabelecidas para encaminhamento de suspeitas de doenças relacionadas aos príons, visto que o diagnóstico ainda é um desafio. (WATSON *et al.,* 2021). O potencial de casos de DCJ serem mal diagnosticados foi mostrado pela primeira vez em um estudo de 1995, no qual apenas cerca de 60% dos casos de doença priônica foram identificados clinicamente durante a vida após uma análise de amostras de tecido de pacientes que morreram de demência (UTTLEY et al., 2020). Portanto, a incidência relatada de qualquer tipo de DCJ ainda pode ser uma subestimação da incidência real de mortes por essa doença, na ausência de exame patológico comprovatório.

CARACTERIZAÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (CJD) faz parte de um grupo de patologias conhecidas como doenças priônicas (ou chamadas de encefalopatia espongiforme transmissível). São um conjunto de doenças caracterizadas por serem neurodegenerativas, progressivas e fatais, caracterizadas neuro patologicamente pela deposição de proteína priônica anormal, vacuolização espongiforme, perda neuronal e proliferação de astrócitos, podendo acometer tanto animais como humanos. A característica mais evidenciada nessas enfermidades é a transformação da forma celular normal de uma proteína (PrPC) do hospedeiro codificada da proteína do príon, para uma incomum (PrPSc). Essa proteína é, portanto, essencial no que abrange a causa, o diagnóstico e a classificação da doença. A forma anormal é reconhecida basicamente por ser insolúvel no que tange a resistência aos detergentes e parcial à degradação por parte das proteases, diferindo assim, da forma celular normal (OLIVEIRA, DIAS E MARQUES, 2020).

Descrita pela primeira vez por Hans Gerhard Creutzfeldt e Alfons Jakob, nos anos 20 na Alemanha como encefalopatia espongiforme subaguda, a doença de Creutzfeldt-Jakob acomete o ser humano e possui uma rápida progressão neurodegenerativa. Como dito anteriormente, é uma doença priônica, portanto, seu agente etiológico é o príon - partícula infecciosa de reduzido tamanho (chegando a ser menor que os agentes virais), composta somente por proteínas, sendo resistente e estável (ARAUJO e DE OLIVEIRA, 1998).

A doença tem um alto poder de transmissibilidade, explicado pelas modificações espongiformes no sistema nervoso central, associado aos aspectos neuropatológicos. É comumente associada a sintomas de perda de memória, tremores e desordem cerebral,

em razão da sua caracterização neurodegenerativa. Outro aspecto da patologia, é ser ocasionada de forma esporádica, não possuindo aspecto de transmissibilidade na maioria dos casos. Além disso, sua evolução ocorre de maneira acelerada e apesar dos inúmeros avanços no entendimento da doença, seu prognóstico é grave, levando o indivíduo a óbito de maneira muito rápida (UTTLEY *et al.*, 2020).

A patologia em questão é a doença priônica humana mais usual, com 1-2 casos por milhão de população por ano, o que representa cerca de 85% da incidência anual na maioria dos países (HERMANN *et al.,* 2021). Existem quatro formas que a doença pode se manifestar, sendo distinguidas essencialmente pela sua etiologia e por fenótipos clínico-patológicos que se diferem.

ALTERAÇÕES

Por ser uma patologia do tipo Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET), as alterações da doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) acontecem de maneira neurológica, provocando modificação espongiforme no cérebro dos acometidos que pode ser observada no exame microscópico do cérebro. No caso da DCJ, o que causa e transmite a doença é o príon, molécula proteica com alto potencial de infecção (JONES e MEAD 2020).

Apesar das doenças hereditárias de príon serem rapidamente sub-classificadas conforme a mutação do PRNP, os subtipos de doença de Creutzfeldt-Jakob foram até certo tempo, diferenciadas apenas por critérios clínico-patológicos. A partir desses critérios, percebe-se que as principais classificações da doença são: Hereditária; Esporádica, Iatrogênica e a Variante da Doença de Creutzfeldt–Jakob (vDCJ). Todas essas variações acontecem em razão da deposição de uma forma anormal (PrPSc) de uma proteína celular normal (PrPC) localizada no tecido do sistema nervoso central. (UTTLEY *et al.*, 2020).

A forma hereditária da DCJ acontece em razão de uma mutação herdada no príon, mais especificamente no gene que codifica a formação da proteína priônica. A forma esporádica é a variação mais comum da doença, acometendo na maioria das vezes indivíduos na média de 55 a 70 anos. Ainda não foi identificada a origem da infecção nessa forma da doença. A forma iatrogênica da DCJ é ocasionada em decorrência de procedimentos cirúrgicos ou através do uso de eletrodos intracerebrais ou instrumentos neurológicos não esterilizados corretamente. Já a variante da DCJ (vDCJ), está relacionada com a infecção decorrente após a ingestão de carnes e derivados bovinos que foram contaminados com Encefalite Espongiforme Bovina, conhecida popularmente como doença da Vaca Louca, e acomete pessoas mais jovens, geralmente abaixo dos 30 anos (JONES e MEAD 2020).

SINTOMAS

A doença de Creutzfeldt-Jakob, sendo neurodegenerativa, caracteriza-se no geral, por apresentar uma desordem cerebral, contendo tremores e perda de memória. Apesar de apresentar diferentes formas, no geral a enfermidade inicia-se com manifestações de ataxia, afasia ou perda visual. À medida em que progride, os acometidos podem apresentar sintomas como: desordem na marcha, insônia, depressão, paralisia facial, ataques epiléticos, postura rígida, entre outros (UTTLEY *et al.*, 2020).

O início da DCJ clássica geralmente acontece na faixa etária de 45-75 anos, com seu tipo entre 60 e 65 anos. É marcada por ser uma demência multifocal que rapidamente progride, e em geral com mioclonia. Entre os sintomas variados que podem ocorrer, estão a ataxia cerebelar, cegueira cortical, sinais piramidais e sinais extrapiramidais. O avanço clínico dura semanas e evolui para mutismo acinético e morte, durante 2 a 3 meses. A morte pode acontecer em média, em até 6 meses (HAYASHI *et al.,* 2020).

Em relação às formas esporádicas de DCJ, os casos podem se manifestar contendo um período clínico mais prolongado, durando mais de 2 anos. No que diz respeito aos sintomas, os acometidos podem apresentar ataxia cerebelar em vez de prejuízo cognitivo, marcando o quadro de DCJ atáxica (JONES e MEAD 2020).

As particularidades clínicas da DCJ com mutação V180I no gene PRNP, são únicas: possui início na terceira idade, progride gradualmente, moda esporádica e hiperintensidade edematosa cortical na ressonância magnética ponderada em difusão. Possui duração de aproximadamente 23 a 27 meses, porém, já são relatados pacientes que sobrevivem a longo prazo. Entretanto, os fatores que interferem nessa sobrevivência com um prazo maior ainda não são conhecidos (HAYASHI *et al.*, 2020).

DIAGNÓSTICO

A doença de Creutzfeld-Jakob se apresenta com uma epidemiologia rara e se torna um desafio diagnóstico para médicos que enfrentam uma demência de progressão rápida. Isso se dificulta ainda mais tendo em vista que na maioria das vezes os resultados das biópsias de tecido cerebral são inconclusivos pois nem todas as áreas do cérebro mostrarão as alterações histológicas clássicas na DCJ, mesmo se a doença estiver presente. (MANIX *et al.*, 2015)

Devido a isso, em 1998 a Organização Mundial de Saúde (OMS), criou a definição de um caso suspeito da doença por meio de critérios para assim facilitar o profissional em sua investigação. Esses critérios se baseiam nas análises dos exames como eletroencefalograma e detecção de proteínas CSF 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano, sinais, sintomas e história

epidemiológica do paciente. Desta forma, o caso pode ser definido como possível, provável e definitivo, mas a confirmação final só pode ser feita por meio do exame neuropatológico da isoforma patológica da proteína priônica (PrPSc) no sistema nervoso central através de uma biópsia ou necropsia (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998). Posteriormente em 2009 mais critérios diagnósticos foram sugeridos como, padrões de alteração de sinal na recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) ou sequências de imagem ponderada em difusão (DWI), ou ambos, no método da ressonância magnética cerebral.

Estudos demonstraram um excelente valor de DWI como uso de exame complementar para o diagnóstico de sCJD, sendo que as sequências de imagem ponderada em difusão podem ajudar a detectar subtipos atípicos da doença priônica esporádica, visto que a maioria desses casos invariavelmente mostra anormalidades de imagem. Ademais, envolvimento simultâneo do neocórtex e estriado foi o achado mais comum, e o neocórtex foi o local mais comum de envolvimento no DWI, seguido pelo estriado, tálamo e cerebelo. (PARK *et al.*, 2021)

Comparando o valor diagnóstico da proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano (LCR), RT-QuIC e RT-QuIC na escovação nasal na doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica há resultados semelhantes, porém o RT-QuiC no LCR apresenta a maior especificidade. (BEHAEGHE *et al.*, 2018).

TRATAMENTO

Não há infelizmente até o presente momento um tratamento específico e comprovado para as doenças priônicas em humanos. Na prática o que existe é o tratamento de suporte ou sintomático em que se trata os sintomas que a doença causa, mas não a patologia em si. Atualmente o que está sendo feito é a busca por estratégias terapêuticas voltadas à prevenção do desenvolvimento das doenças priônicas, especialmente a forma esporádica. Para isso uma das abordagens a ser explorada é a interrupção da migração de proteínas príons mutadas para o sistema nervoso central. (GESCHWIND *et al.*, 2013)

A segunda abordagem é a de cura ou melhorar a qualidade de vida, isto é, a paliativa. Devido aos danos que a doença priônica provoca ao SNC a única forma de cura para essa agressão é a substituição daquele tecido neuronal lesionado por meio do transplante ou regeneração, reparo. Porém a terapia com células tronco infelizmente ainda é experimental e está em testes de desenvolvimento, mas é o que há de melhor até o presente momento pensando nos princípios e funções desse tratamento. (STEWART *et al.*, 2008)

Quanto ao paliativo o que se espera é uma melhora da qualidade de vida ou um prolongamento da expectativa dessa, sendo que para isso é necessário um composto que impeça a progressão da doença. Por exemplo, o antimalárico quinacrina e o antipsicótico

clorpromazina demonstraram eliminar os prions in vitro, porém apresentaram efeitos adversos de toxidade nas doses terapêuticas e não tiveram resultados satisfatórios in vivo no prolongamento da expectativa de vida ou na qualidade (KORTH et al., 2001). Além disso, o uso da quinacrina, principal medicamento utilizado em estudos envolvendo a forma esporádica da doença de Creutzfeldt-Jakob não está isenta de efeitos adversos, podendo apresentar disfunção hepática e pigmentação amarelada (NAKAJIMA *et al.*, 2004).

PREVENÇÃO

A vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob é recomendada pela Organização Mundial da Saúde (OMS) desde a década de 1990, através da publicação de diretrizes de controle de infecção para prevenir a transmissão da doença. As diretrizes de segurança informam acerca da necessidade de protocolos e algoritmos de teste pré-procedimento com o objetivo de detectar pacientes com risco de ter DCJ. Em casos suspeitos ou confirmados, é relatado a importância da comunicação adequada da equipe e o processamento estéril de suprimentos visando o menor potencial de exposição possível, como diminuir o grupo empregado à cirurgia, dar preferência aos equipamentos descartáveis (e descartando-os por incineração), usar protetores em todos os equipamentos não descartáveis e agendar tais procedimentos no final do dia para permitir tempo adequado para descontaminação (SUN e FORRESTER, 2022).

Além disso, são adotados diversos procedimentos com o objetivo de prevenir a forma variante da doença, que pode ser adquirida pela ingestão de carne e subprodutos infectados. Dentre os procedimentos mais realizados, estão a inspeção periódica do gado com o objetivo de detectar Encefalite Espongiforme Bovina, abate e descarte apropriados aos animais contaminados e regulamentação rigorosa da ascendência dos produtos e subprodutos de origem bovina. (BRASIL, 2023).

A vigilância contínua se dá através de bases de dados notificados e se faz extremamente necessária para a averiguação de novos casos e potenciais surtos ou surgimentos de novas doenças causadas por príons em humanos. Ademais, é fundamental a promoção de estudos genéticos em larga escala, com o objetivo de estabelecer com mais precisão quais mecanismos nesses loci de risco estão conduzindo a associação genética. A agregação de dados genéticos com parâmetros clínicos auxiliará na investigação etiológica e possível aperfeiçoamento de alvos terapêuticos (JONES e MEAD, 2020).

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, Abelardo de Queiroz Campos; DE OLIVEIRA, André Luiz dos Anjos. **Doenças por prions**. Revista Neurociências, v. 6, n. 1, p. 33-46, 1998.

2. APPLEBY, Brian S.; APPLEBY, Kristin K.; RABINS, Peter V. **Does the presentation of Creutzfeldt-Jakob disease vary by age or presumed etiology? A meta-analysis of the past 10 years.** The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences, v. 19, n. 4, p. 428-435, 2007.

3. BRASIL. **Doença de Creutzfeldt-Jakob.** Ministério da Saúde, 2023. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dcj. Acesso em: 11/05/2023

4. BEHAEGHE, Olivia et al. **A systematic review comparing the diagnostic value of 14-3-3 protein in the cerebrospinal fluid, RT-QuIC and RT-QuIC on nasal brushing in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease**. Acta Neurologica Belgica, v. 118, p. 395-403, 2018.

5. CDC, Centers for Disease Control and Prevention. **Creutzfeldt-Jakob Disease, Classic (CJD)**. 2021. Disponível em: https://www.cdc.gov/prions/cjd/index.html. Acesso em: 11/05/2023.

6. DEARMOND, S J, AND S B PRUSINER. **"Etiology and pathogenesis of prion diseases."** The American journal of pathology, v. 146, n.4, p.785-811,1995.

7. GESCHWIND, M. D et al. **Quinacrine treatment trial for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease**. Neurology, v. 81, n. 23, p. 2015-2023, 2013.

8. HILL, Andrew F. et al. **Molecular classification of sporadic Creutzfeldt–Jakob disease**. Brain, v. 126, n. 6, p. 1333-1346, 2003.

9. HERMANN, Peter et al. **Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease.** The Lancet Neurology, v. 20, n. 3, p. 235-246, 2021.

10. HAYASHI, Yuichi et al. **Clinicopathological findings of a long-term survivor of V180I genetic Creutzfeldt-Jakob disease**. Prion, v. 14, n. 1, p. 109-117, 2020.

11. JONES, Emma; MEAD, Simon. **Genetic risk factors for Creutzfeldt-Jakob disease: Apresentação Atípica de uma Doença Muito Rara**. Neurobiology of Disease, v. 142, p. 1-7, 2020.

12. KORTH, Carsten et al. **Acridine and phenothiazine derivatives as pharmacotherapeutics for prion disease**. Proceedings of the National Academy of Sciences, v. 98, n. 17, p. 9836-9841, 2001.

13. MANIX, Marc et al. **"Creutzfeldt-Jakob disease: updated diagnostic criteria, treatment algorithm, and the utility of brain biopsy."** Neurosurgical focus, v. 39, n. 5, p. E2, 2015.

14. NAKAJIMA, Masashi et al. **Results of quinacrine administration to patients with Creutzfeldt-Jakob disease**. Dementia and geriatric cognitive disorders, v. 17, n. 3, p. 158-163, 2004.

15. OLIVEIRA, Renato; DIAS, Marta; MARQUES, Inês Brás. Doença de Creutzfeldt-Jakob: Apresentação Atípica de uma Doença Muito Rara. Revista Científica da Ordem dos Médicos, [S. l.], v. 34, n. 9, p. 1-5, 27 fev. 2020.

16. PARK, Ho Young et al. **Diagnostic value of diffusion-weighted brain magnetic resonance imaging in patients with sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review and meta-analysis**. European radiology, v. 31, n. 12, p. 9073-9085, 2021.

17. SUN, Beatrice J.; FORRESTER, Joseph D. **Prevention of Creutzfeldt-Jakob Disease in Patients Undergoing Surgery**. JAMA Network Open, v. 5, n. 3, p. e221561-e221561, 2022.

18. STEWART, Lesley A. et al. **Systematic review of therapeutic interventions in human prion disease**. Neurology, v. 70, n. 15, p. 1272-1281, 2008.

19. UTTLEY, Lesley et al. **Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation**. The Lancet Infectious Diseases, v. 20, n. 1, p. e2-e10, 2020.

20. WORLD HEALTH ORGANIZATION: **Global Surveillance, Diagnosis, and Therapy of Human Transmissible Spongiform Encephalopathies: Report of a WHO Consultation**. Geneva: World Health Organization, 1998.

21. WILSON, K.; RICKETTS, M.N. **A new human genotype prone to variant Creutzfeldt-Jakob disease.** BMJ, v. 332, n. 7551, p. 1164-1165, 2006.

22. WATSON, N. *et al.* **A importância da vigilância internacional contínua para a doença de Creutzfeldt-Jakob**. *Nat Rev Neurol, v.* 17, p. 362–379, 2021.

RELATOS DE CASOS: DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB

Data de aceite: 02/09/2023

Victória Toledo Silva
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-0056-4108

Marcela Eduarda de Andrade Sartóri Simões
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0008-0159-0563

Maria Eduarda Siqueira de Oliveira
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0001-6149-8605

Ray Braga Romero
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3603-6067

RELATO DE CASO 1

Paciente de 74 anos, sexo feminino, leucoderma, proveniente de Ubá, no estado de Minas Gerais, chegou ao atendimento médico com quadro de tonturas, sendo tratada para labirintite com Betalstina, não tendo melhora clínica. Após 3 semanas, retornou ao Serviço de Clínica Médica, apresentando sinais de liberação frontal com declínio cognitivo, ataxia cerebelar global e mioclonias precipitadas por estímulos auditivos. Sem histórico familiar e/ou pessoal de doenças neurológicas. Diante do caso uma das hipóteses diagnósticas levantadas foi da Doença de Creutzfeldt-Jacob (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019).

A Doença de Creutzfeldt-Jacob (DCJ) é um tipo de Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) causada por partículas infecciosas chamadas príons, sendo uma das principais causas de demências rapidamente progressivas. É subdividida em forma esporádica (forma mais comum), hereditária, iatrogênica e variantes (BRASIL, 2023; TAVARES-JÚNIOR et al., 2022).

Solicitou-se ressonância magnética (RM) de crânio para confirmação de hipótese diagnóstica. Foram encontrados sinais de hiperintensidade em região

cortical dos lobos frontais (Figura 1) e bilateralmente nos núcleos caudados e tálamo (Figura 2). Colheu-se líquido cefalorraquidiano (LCR), constatando a presença de proteína 14-3-3 (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019).

A identificação da proteína 14-3-3 no líquor é um exame com um alto valor de sensibilidade e especificidade no diagnóstico de DCJ, ajudando a diferenciar tal patologia de outras doenças neurodegenerativas, como Alzheimer, degeneração lobar frontotemporal e demência com corpos de Lewy (BRASIL, 2023; HERMANN et al., 2021).

O eletroencefalograma (EEG) evidenciou ritmo de base rápido e de permeio, grafoelementos espiculados, pontas e ondas agudas de média e grande amplitude, difusas, sendo predominantes nas regiões centrais (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019).

Em duas semanas, a paciente evoluiu com mutismo acinético, falecendo após 2 meses do diagnóstico por conta de uma pneumonia nosocomial (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019).

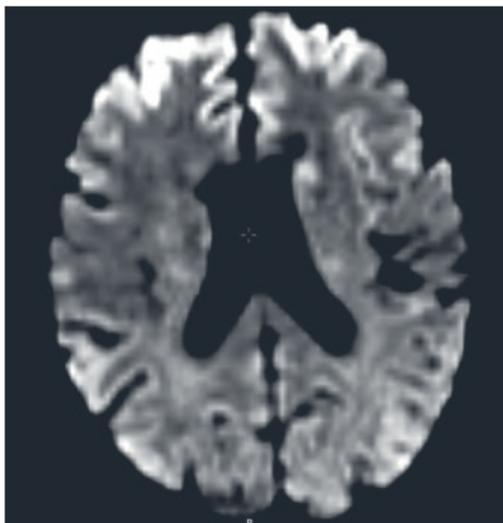
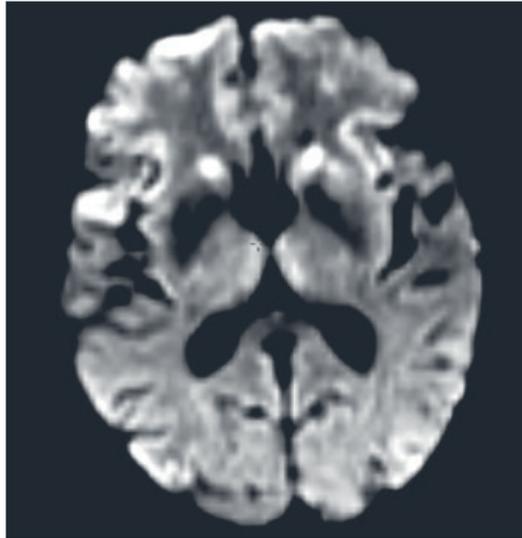
Figura 1

RM com sinais de hiperintensidade bilateral da substância cinzenta cortical dos lobos frontais (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019).

Figura 2

RM de crânio com sinais bilaterais dos núcleos caudados e tálamos (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019).

RELATO DE CASO 2

Paciente de 66 anos, sexo feminino, foi levada ao Hospital Universitário Tribhuvan, no Nepal, com histórico de declínio cognitivo progressivo e súbito há 4 meses, além de mudanças no comportamento e de personalidade. Iniciou-se quadros de esquecimento, com comprometimento funcional, tendo episódio de agressividade, agitação e comportamento delirante, seguidos de quadros de paranoia. Foi diagnosticada com transtorno esquizofrênico no primeiro atendimento realizado, visto que não foram encontradas lesões cerebrais orgânicas. O tratamento foi iniciado com antipsicóticos (OJHA et al., 2020).

O início dos sintomas da DCJ esporádica ocorre com uma idade média de 67 anos, similar a idade da paciente em questão. Apesar disso, os casos de DCJ são comumente subdiagnosticados, pois como os sintomas costumam aparecer em fases mais avançadas da vida, são comumente classificados como outros distúrbios neurodegenerativos e psiquiátricos (UTTLEY et al., 2020).

Algum tempo depois, a paciente apresentou distúrbios de marcha, juntamente com disartria e ataxia. O quadro piorou, sendo acompanhado por declínio acentuado de funcionalidade e apatia progressiva. Enquanto acamada, exibiu comportamento regressivo, com alucinações visuais ocasionais (OJHA et al., 2020).

Em relação ao histórico pessoal, a paciente negou tabagismo, cirurgias ou problemas psiquiátricos. Negou também histórico familiar de demência ou de distúrbios neurológicos. No momento da internação, a paciente estava muda, desgrenhada, sem responsividade

a comandos e mãos flexionadas na maior parte do tempo. Observou-se espasmos mioclônicos contínuos em extremidades, predominando-se inferiormente do lado direito. A ataxia não permitia a paciente se locomover (OJHA et al., 2020).

Foram solicitados exames de hepatite B, HIV, sífilis, hormônios tireoidanos, vitamina B12 e níveis de folato, sendo todos negativos ou não dignos de nota. Exames de imagem, como raio-X de tórax, eletrocardiograma e ultrassonografia do abdômen e da pelve não apontaram nenhuma anormalidade. Estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) quanto aos monócitos, proteína e açúcar estavam dentro dos valores de referência, exceto o nível de proteína 14-3-3, que estava alto. O eletroencefalograma apontou complexos periódicos e desaceleração generalizada da onda típica da Doença de Creutzfeldt-Jacob esporádica (Figura 3) (OJHA et al., 2020).

Em relação ao eletroencefalograma, apesar da sua baixa sensibilidade, ao se observar achados como a presença de ondas cerebrais trifásicas ou complexos periódicos pode-se sugerir a DCJ como uma das causas das alterações (TAVARES-JÚNIOR et al., 2022).

Figura 3

Eletroencefalograma com complexos periódicos contínuos e ondas lentas generalizadas (OJHA et al., 2020).

A ressonância magnética cerebral da paciente apontou alterações de hipertensidade bilaterais nos núcleos caudados e no núcleo lentiforme com fita cortical na imagem por difusão (DWT) (Figura 4) e sequências de recuperação de inversão atenuada por fluído T2 (FLAIR) (Figura 5) (OJHA et al., 2020). Achados como a presença de hipersinal na difusão e FLAIR/T2 nos gânglios da base e no córtex cerebral são sugestivos de DCJ (TAVARES-JÚNIOR et al., 2022).

Após 1 mês de alta hospitalar, a paciente faleceu (OJHA et al., 2020). Como a DCJ não possui um tratamento curativo, cerca de 90% dos pacientes evoluem para óbito em cerca de 1 ano (BRASIL, 2023). O tratamento consiste em tratar as manifestações da doença, a fim de dar melhor qualidade de vida para o paciente, como uso de benzodiazepínicos para os reflexos mioclônicos e fisioterapia (ZERR e SCHMITZ, 2021).

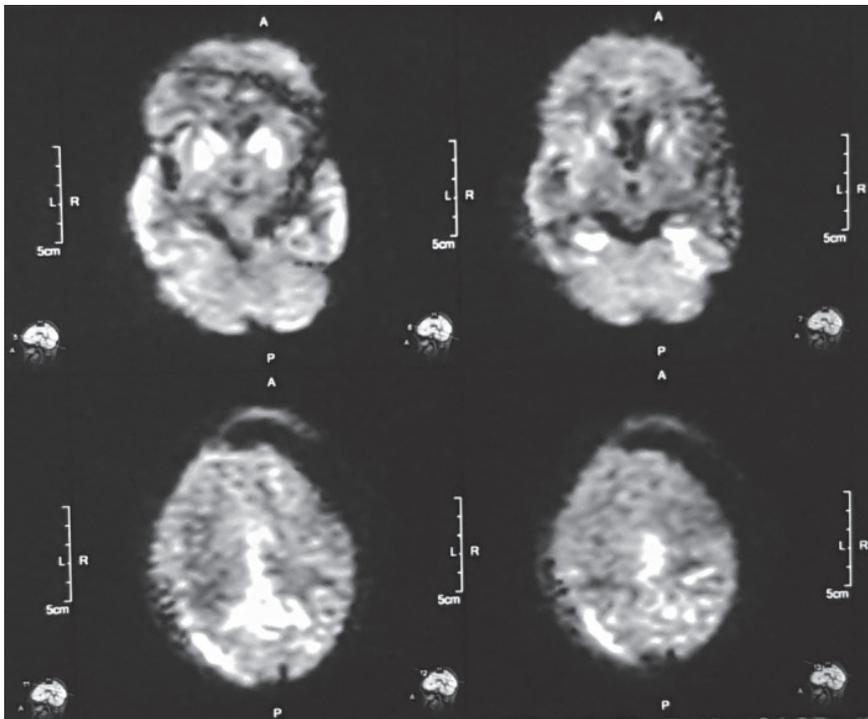
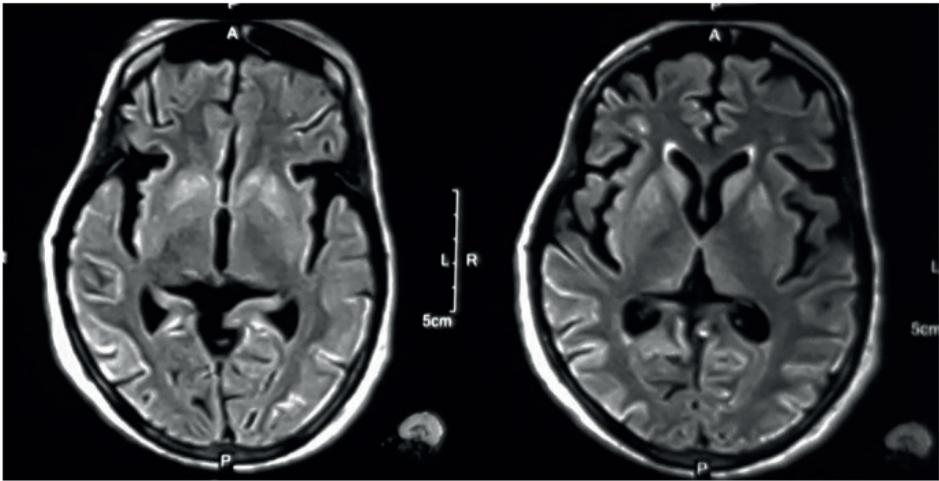
Figura 4

Ressonância magnética cerebral com hipertensidade nos gânglios bilaterais da base (OJHA et al., 2020).

Figura 5

Ressonância magnética FLAIR T2 com hiperintensidade nos gânglios bilaterais da base (OJHA et al., 2020).

RELATO DE CASO 3

Paciente de 56 anos, sexo feminino, com marcha ataxia de caráter progressivo, pouco tempo após a alteração de marcha, a mesma evoluiu com alterações visuais, as quais foram descartadas pelo oftalmologista como alterações oculares (CAETANO et al., 2021).

A doença de CJD, como dito anteriormente, é uma doença causada por príons. Dessa forma, a concentração dessas proteínas anormais transmissíveis varia em todo corpo, contudo, apresenta concentrações mais elevadas no cérebro, na retina e nervo óptico, o que explica os sintomas da paciente em questão, como as alterações neurológicas e visuais (UTTLEY et al., 2020).

Posteriormente, começou a apresentar alucinações e agitação psicomotora e alterações comportamentais, sendo tratada com Olanzapina, porém não houve melhora no quadro. Em seguida, houve piora da movimentação, com rigidez muscular generalizada, sendo necessário a internação hospitalar (CAETANO et al., 2021).

Foi realizado exame físico geral e neurológico, onde a paciente apresentou-se acinética, com abertura ocular espontânea, mas não respondendo a estímulos. Além disso, apresentou rigidez muscular generalizada e reflexos cutâneo-plantares em extensão bilateralmente, e mioclonias (CAETANO et al., 2021).

O quadro clínico da DCJ é caracterizado por alterações cognitivas, motores, de visão e cerebelares, como tremores, falta de coordenação ao movimentar, perda de memória, afasias, perda visual, distúrbios de marcha, mudanças de humor e ataques epilépticos.

Tal quadro evolui de maneira rápida o que contribui para com distinção dessa doença de demais patologias neurodegenerativas (BRASIL, 2023; TAVARES-JÚNIOR et al., 2022; UTTLEY et al., 2020).

Laboratorialmente, realizou-se provas reumáticas extensas, avaliação de funções tireoidianas e paratireoidianas, vitamina B12 e VDRL, todos esses exames não apresentaram nenhuma alteração. No estudo do líquido cefalorraquidiano (LCR) foi encontrada a proteína 14-3-3 aumentada (CAETANO et al., 2021).

No eletroencefalograma (Figura 6) observou-se um padrão periódico curto e difuso. A ressonância magnética apontou hipersinal detectado em sequências ponderadas em T2 e recuperação de inversão atenuada por fluido (FLAIR) (Figura 7 e 8), com topografia dos núcleos caudado e putâmen, mais evidente à direita (CAETANO et al., 2021).

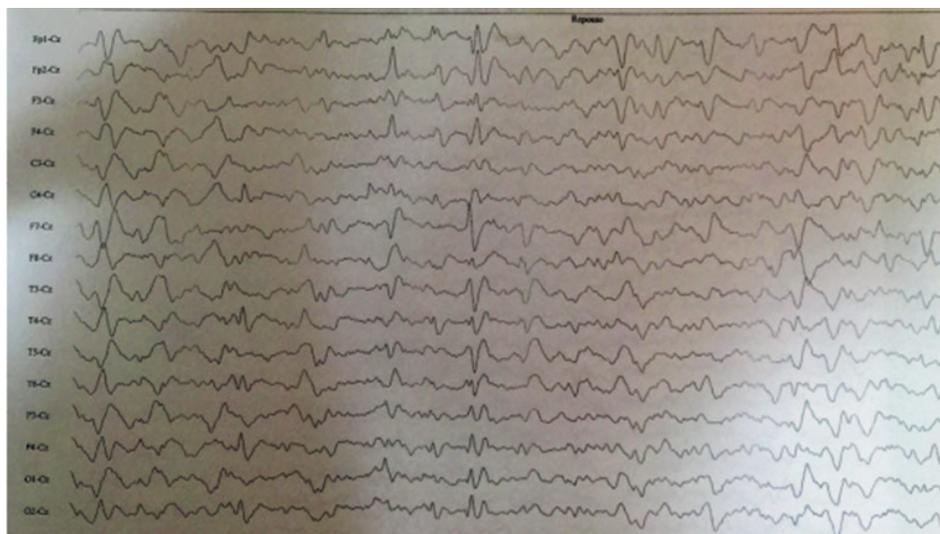
Figura 6

Eletroencefalograma com padrão periódico curto e difuso (CAETANO et al., 2021).

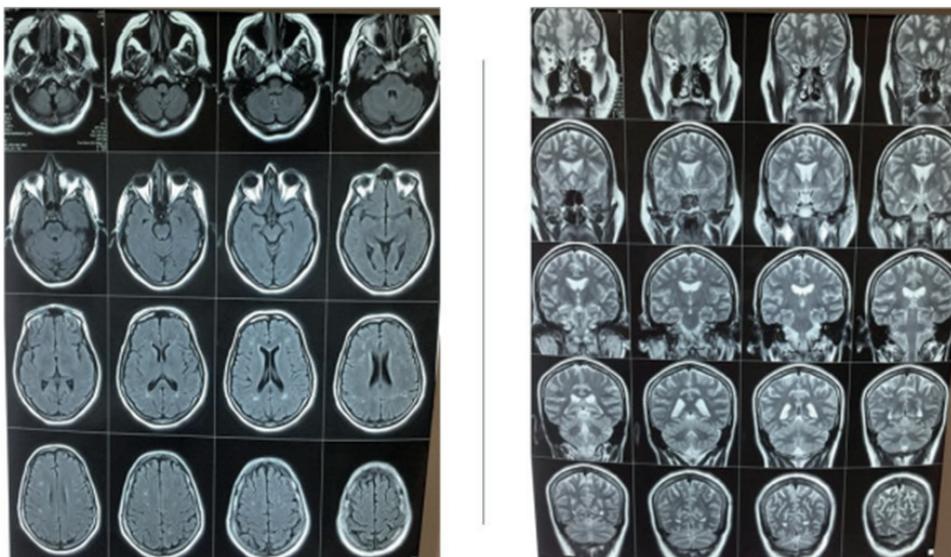
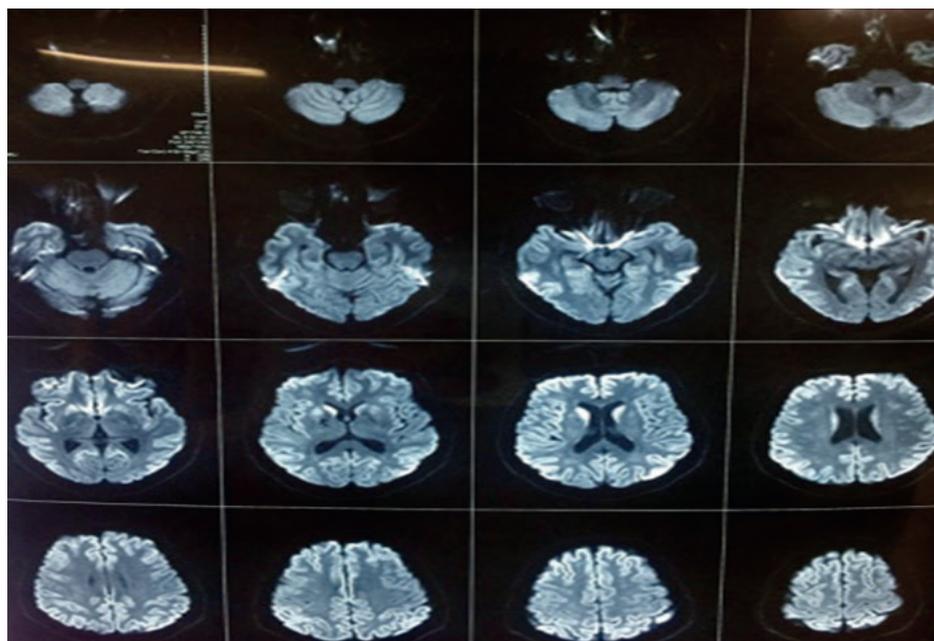
Figura 7

Ressonância Magnética do crânio com hipersinal detectado em sequências ponderadas em T2 (CAETANO et al., 2021).

Figura 8

Ressonância Magnética de crânio (CAETANO et al., 2021).

Devido a similaridade fenotípica clínica do caso em questão, o mesmo foi diagnosticado como provável DCJ. A paciente do caso em questão encontra-se em cuidados paliativos e aguardando o exame cerebral post-mortem, a fim de comprovar a suspeita diagnóstica (CAETANO et al., 2021).

REFERÊNCIAS:

1. BRASIL. Ministério da Saúde. **Doença de Creutzfeldt-Jakob**. Gov.br, Brasília. Disponível em: https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/saude-de-a-a-z/d/dcj. Acesso em: 18 jun. 2023.

2. CAETANO, Carolina Guimarães, et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: Relato de Caso**. In: NETO, Benedito Rodrigues da Silva. Frente Diagnóstica e Terapêutica na Neurologia 3. Ponta Grossa: Atena, p. 73-79, 2021.

3. DOS SANTOS FARNETANO, Bruno et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: relato de caso**. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 17, n. 1, p. 31-34, 2019.

4. HERMANN, Peter et al. **Biomarkers and diagnostic guidelines for sporadic Creutzfeldt-Jakob disease**. The Lancet Neurology, v. 20, n. 3, p. 235-246, 2021.

5. OJHA, Rajeev et al. **Sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: A case report and review of literature**. Clinical Case Reports, v. 8, n. 11, p. 2240, 2020.

6. TAVARES-JÚNIOR, José Wagner Leonel et al. **Diagnostic approach in a patient with Creutzfeldt-Jakob disease**. Dementia & Neuropsychologia, v. 16, p. 361-364, 2022.

7. UTTLEY, Lesley et al. **Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation**. The Lancet Infectious Diseases, v. 20, n. 1, p. e2-e10, 2020.

8. ZERR, Inga; SCHMITZ, Matthias. **Genetic Prion Disease**. GeneReviews [Internet], 2021.

INSÔNIA FATAL ESPORÁDICA

Data de aceite: 02/09/2023

Felipe Rodrigo de Castro Meira
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0000-8126-4953

Antônio Bernardes Netto
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-1990-9594

Carlos Alexandre Bezerra Júnior
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-2519-6439

Ray Braga Romero
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3603-6067

INTRODUÇÃO

A Insônia Fatal Esporádica (eIF) compartilha muitos sintomas clínicos e características histopatológicas com a Insônia Familiar Fatal (IFF), a tal ponto que pode ser definida como uma fenocópia IFF que ocorre de forma esporádica. No entanto, o fenótipo clínico e histopatológico da eIF parece ser mais variável do que o da IFF, que é ligada ao genótipo homozigoto 129. Além disso, embora as semelhanças fenotípicas com a IFF superem as características compartilhadas com qualquer um dos subtipos da Doença de Creutzfeldt-Jakob Esporádica (sDCJ), a eIF é frequentemente referida como a forma talâmica da Doença de Creutzfeldt-Jakob MM2 (CRACCO, APPLEBY e GAMBETTI, 2018).

ETIOLOGIA

As doenças priônicas humanas são distúrbios neurodegenerativos rapidamente progressivos patologicamente relacionados a mudanças estruturais da proteína príon celular (PrPc). Na doença priônica, a PrPc é convertida para uma forma parcialmente resistente à protease, denominada PrPSc, que se acumula no cérebro e em outros tecidos. O espectro fenotípico da DCJ, de longe a forma mais

comum, correlaciona-se amplamente em nível molecular com dois tipos principais de PrPSc com propriedades físico-químicas, designadas como tipos 1 e 2. Além disso, o genótipo no polimórfico, o códon 129 de metionina/valina (M/V) do gene da proteína príon (PRNP) também desempenha um papel importante. Consequentemente, a classificação atual de CJD esporádica (sCJD) reconhece seis subtipos principais que correspondem amplamente a todas as combinações possíveis das duas variáveis moleculares (ABU-RUMEILEH *et al.*, 2018).

A exceção mais significativa é o grupo MM2, que inclui dois subtipos designados como MM2-cortical (MM2C) e MM2-talâmico (MM2T) com base em características patológicas distintas dadas as suas impressionantes semelhanças clínicas e neuropatológicas com a Insônia Familiar Fatal (IFF), uma doença genética priônica ligada a uma mutação pontual no códon 178 (D178N) no PRNP juntamente com metionina em códon 129, o subtipo MM2T também é conhecido como Insônia Fatal Esporádica (eIF). Estudos de transmissão usando camundongos transgênicos suscetíveis demonstraram consistentemente que a mesma cepa de príon é associada com a eIF e IFF. Entretanto, a eIF é mais rara do que a IFF, já que enquanto os pacientes reconhecidos com IFF pertencem a mais de 50 famílias em todo o mundo, apenas cerca de 32 casos de eIF foram registrados até o momento (ABU-RUMEILEH *et al.*, 2018).

EPIDEMIOLOGIA

As doenças genéticas de príons são muito raras. Foram relatados 32 casos individuais de eIF em todo o mundo até 2018. Esses casos foram examinados por meio de autópsia, comprovando a presença do príon. O Japão contribuiu com 13 casos, os Estados Unidos Estados 12, Itália 4, Espanha 2 e Reino Unido 1. Entre esses casos relatados, 25 casos foram classificados como típicos, pois mostraram uma atrofia talâmica e olivar consistentemente grave, enquanto a degeneração espongiforme variou amplamente em gravidade. Os outros 7 casos foram definidos como atípicos por várias razões, incluindo: evidências inadequadas que apoiam a predomínio da atrofia talâmica e olivar; ocorrência de outras etiologias potencialmente causadoras patologias juntamente com o príon; co-ocorrência de atrofia cerebelar grave de causa indeterminada e atrofia talâmica atípica com presença de macrófagos (CRACCO, APPLEBY e GAMBETTI, 2018).

CARACTERIZAÇÃO

A insônia familiar fatal (IFF) assim como sua forma esporádica (eIF), também conhecida como forma talâmica de Doença de Creutzfeldt-Jakob MM2 (sCJDMM2T) são pertencentes ao grupo das encefalopatias priônicas espongiformes descritas em 1992 e

1999, respectivamente. A IFF é geneticamente determinada e ligada a uma mutação D178N acoplada ao genótipo M129 a nível do gene da proteína príon (PRNP) no cromossomo 20. Por outro lado, a eIF é uma fenocópia da IFF e provavelmente sua forma esporádica. Ambas as doenças são caracterizadas principalmente por comprometimento progressivo do sono, distúrbios autonômicos e sinais motores associados à perda severa de células nervosas nos núcleos medial do tálamo. Ambas as doenças abrigam uma isoforma anormal da proteína priônica associada à doença, resistente a proteases com massa relativa de 19 kDa identificado como resPrPTSE tipo 2. Acredita-se que o mecanismo de desestabilização da proteína priônica mutada facilita a sua conversão em PrPTSE. O tálamo é a primeira região cerebral afetada. Um mecanismo semelhante desencadeado espontaneamente pode ser a base da eIF (CRACCO, APPLEBY e GAMBETTI, 2018).

Dessa forma, a eIF e a IFF podem cursar com uma insônia subaguda progressiva intratável, anormalidades autonômicas, alterações cerebelares e piramidais, mioclonia e demência em estágios diferentes que, não raro, culminam em uma atrofia neurodegenerativa espongiforme progressiva seletiva nos núcleos talâmicos, núcleo anteroventral e núcleo mediodorsal, provocando disautonomia e comprometendo a homeostase do sistema límbico-talâmico e do ciclo circadiano (LUGARESI *et al.*,1986).

Embora a redução do metabolismo seja invariavelmente mais pronunciada no tálamo, estende-se às áreas mesiais do lobo frontal na medida que a doença progride, afetando todo o córtex e gânglios da base nos estágios mais avançados da doença. Na neuroimagem, nota-se que não há alterações significativas na tomografia computadorizada e ressonância magnética nos estágios iniciais, no entanto, evidencia-se atrofia cerebelar em estágios mais avançados da doença (BALDELLI e PROVINI, 2019). Pacientes com eIF compartilham fenótipos semelhantes quando comparados com pacientes com IFF, porém no ponto de vista genético, falta uma mutação no códon 178 do gene da proteína priônica (BLASE *et al.,* 2014).

ALTERAÇÕES

Durante o processo patológico da IFF, ao contrário da eIF que ocorre uma falha genética na mutação do códon 178 do gene da proteína priônica, há uma mutação gênica conhecida como GAC → C no códon 178 do gene priônico PNRP que se encontra acoplado ao códon de metionina na posição 129, ocorrendo mutação ao nível do lócus de polimorfismo da metionina/valina (GOLDFARB *et al.,*1992). Em estudos comparativos de lâminas neuroanatomopatologicas entre a IFF e eIF descobriram que há algumas peculiaridades na eIF como, por exemplo, um processo de homozigose da metionina no códon 129 e ausência de mutação no gene da proteína priônica, assim como uma perda

neuronal grave com astrogliose no tálamo e nos núcleos da base e também da presença de proteína resistente a PK (BLASE *et al.,* 2014). Ambos os distúrbios têm características clínicas semelhantes com alterações polissonográficas (distúrbios do sono REM e sono não-REM), hiperativação autonômica e anormalidades neuromotoras (mioclonia, ataxia, disartria, disfagia e sinais piramidais) e parassonias (MONTAGNA *et al*., 2003).

A doença independentemente de sua forma esporádica ou não, tem sido relacionada ao grupo das encefalopatias espongiformes em virtude da presença de baixos níveis de proteína amilóide resistente à proteinase (PrPres) e de uma mutação patogênica de um único alelo no códon 178 do gene PRNP (LLORENS *et al.,* 2016). Os pacientes homozigotos em relação ao códon 129 conseguem expressar metionina também no alelo não mutado, tendo um curso mais curto da doença com prognóstico mais reservado (geralmente menos de 1 ano), o que é caracterizado por apresentar distúrbios de sono grave e autonômicos no início da doença e patologia restrita ao tálamo. Em relação aos pacientes heterozigotos e ao códon 129, o indivíduo consegue expressar valina no alelo não mutado, tendo um curso mais longo da doença (geralmente mais de 1 ano), apresentando inicialmente ataxia e disartria no início da doença que são resultados de lesões generalizadas no córtex cerebral. Tanto no tálamo quanto no córtex, tais estruturas límbicas são acometidas: os núcleos talâmicos ventral anterior e mediodorsal, o giro cingulado e o córtex orbitofrontal (GOLDFARB *et al*.,1992).

SINTOMAS

Tanto na IFF e na eIF ocorre uma degeneração a nível talâmico de acometimento geralmente bilateral com perda neuronal progressiva e astrogliólise que resultam em desordem no sistema límbico-talâmico e disfunção autonômica, provocando diversos sintomas. A sintomatologia ocorre mediante as alterações neurodegenerativas que provocam sintomas que são classificados em três categorias, incluindo as alterações priônica motoras, os distúrbios do sono e a disautonomia (CORTELLI *et al*., 1999; CRACCO, APPLEBY e GAMBETTI, 2018).

As manifestações iniciais incluem a insônia que é o sintoma mais comum, sendo que esta pode ser inicial, terminal ou de manutenção, de caráter progressivo. Na medida que a doença progride, também se evidencia redução do nível de cognição, ataxia, alterações de marcha, distúrbios de mobilidade ocular, desorientação, alteração na propriocepção, alterações no sensório, tremores, mioclonia, torpor, sudorese ortostática devido a interrupção dos circuitos neuronais límbicos e talamocorticais provocados pela disautonomia priônica (BALDELLI e PROVINI, 2019).

Devido às alterações presentes no ciclo circadiano nota-se o surgimento de uma

insônia progressiva grave acompanhada de parassonismos. O paciente portador de IFF ou eIF apresenta muita dificuldade em adormecer devido a despertares precoces e incapacidade de tirar sonecas habituais, o que é caracterizado por ser uma das primeiras sintomatologias da doença. Muitas vezes, os pacientes apresentam facie típica de sonolência (pálpebras e cabeça abaixadas), com distúrbios de humor, pensamentos lentificados, apáticos, embora o comportamento social seja preservado. A hipertensão, pirexia noturna, tendência a transpirar, lacrimejar e salivar, impotência e diplopia flutuante acompanham a insônia precoce em alguns casos (BALDELLI e PROVINI, 2019).

Tabela 1

Idade de início (anos)	Média 46 (intervalo = 13 - 74).
Duração da doença (meses)	Média = 24 (10 - 73).
Sintomas comuns	Distúrbios do sono, comprometimento cognitivo, sintomas psiquiátricos, ataxia, mioclonia.
Polissonografia	Redução nos fusos do sono, complexos K, sono de ondas lentas, sono REM e tempo total de sono.
Eletroencefalograma	Desaceleração generalizada sem complexos periódicos de ondas agudas.
Biomarcadores de LCR	14-3-3 e tau são geralmente negativos, RT-QUIC é positivo em cerca de metade dos casos.
Ressonância Magnética Cerebral	Hiperintensidade na imagem ponderada em difusão geralmente ausente, mas foi relatada em alguns casos.
Cerebral FDG-PET/SPECT	Hipometabolismo talâmico precoce ou hipoperfusão que pode se espalhar para outras áreas do cérebro à medida que a doença progride.

LCR, líquido cefalorraquidiano; **FDG-PET**, tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose; **REM,** movimento rápido dos olhos; **RT-QuIC**, conversão induzida por tremores em tempo real; **SPECT**, tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

Características Clínicas da Insônia Fatal Esporádica (IFe) (CRACCO, APPLEBY E GAMBETTI, 2018).

DIAGNÓSTICO

A natureza das encefalopatias espongiformes transmissíveis é única, não apenas por causa da composição química do agente infeccioso, mas também por sua capacitância de emergir de diferentes maneiras (infecciosas, hereditárias e esporádicas) dentro de

uma população de vertebrados, para atravessar a barreira das espécies. Ela pode formar diversas populações que são fontes de infecção para humanos e outros animais, o que torna o risco de reemergência de doenças priônicas constantes e extremamente imprevisíveis (COSTA e SILVA-JÚNIOR, 2018).

As características da Polissonografia (PSG) e do Eletroencefalograma (EEG) na Insônia Familiar Esporádica imitam aquelas observadas na IFF. As gravações do PSG são geralmente indistinguíveis nas duas doenças, caracterizadas pela redução das atividades de EEG relacionadas ao sono como, por exemplo, os complexos K e os fusos do sono. Além disso, todos os 8 casos de sFI com dados de PSG relatados na literatura demonstraram achados semelhantes ao IFF (MEGELIN *et al.*, 2017).

Semelhante a IFF, os achados típicos de Ressonância Magnética de Doença de Creutzfeldt - Jakob Esporádica não são frequentemente observado em sFI. A hiperintensidade da imagem ponderada em difusão foi relatada em 8% dos casos em um estudo (PUOTI *et al.*, 2012), enquanto alguns casos exibiram atrofia cortical e cerebelar (MEHTA *et al.*, 2008). As imagens cerebrais FDG-PET e SPECT geralmente mostram hipometabolismo ou hipoperfusão no tálamo e córtex cerebral (HAMAGUCHI *et al.*, 2005; HAYASHI *et al.*, 2015).

A eIF ocorre espontaneamente, sem uma mutação genética, podendo afetar qualquer cromossomo. Outros métodos descritos na literatura para a detecção de príons para fins de diagnóstico são: por indução de tremor em tempo real, em que o PrP recombinante expresso em E. coli é usado como substrato, convertido em PrPSCs em meio tratado (se presente na amostra) é extremamente excitado para induzir fibrilação, que pode ser identificada e quantificada em diferentes amostras, incluindo LCR e sangue, por métodos de fluorescência e imunoprecipitação (McGUIRE *et al.*, 2012; ORRÚ *et al.*, 2011).

Tabela 2

A. Sintomas (deve atender de 1 a 3).	**1.** Comprometimento cognitivo. **2.** Distúrbios do sono e/ou sintomas psiquiátricos. 3. Dois ou mais sintomas típicos da DCJ: **A.** Ataxia ou disartria. B. Alterações visuais. C. Sintomas piramidais. D. Sintomas extrapiramidais. E. Mioclonia.
B. Resultados do teste de diagnóstico (um ou mais).	**1.** Arquitetura do sono reduzida (por exemplo, fusos do sono, complexos K) na polissonografia. **2.** Hipometabolismo talâmico no cérebro FDG-PET. 3. Hipoperfusão talâmica no SPECT cerebral.
C. Falta de etiologia alternativa.	
D. Negativo para mutação PRNP.	

CJD, Doença de Creutzfeldt-Jakob; **FDG-PET**, Tomografia por emissão de pósitrons com fluordesoxiglicose; **SPECT,** Tomografia computadorizada por emissão de fóton único.

Critérios diagnósticos propostos para Insônia Fatal Esporádica (eIF) (CRACCO, APPLEBY E GAMBETTI, 2018).

TRATAMENTO

Embora várias terapias tenham sido propostas para a IFF e sua forma esporádica, nenhuma fora particularmente eficaz a longo prazo. A falta de sucesso foi identificada e isso levou a um maior refinamento da terapia. A maioria das drogas também mostrou eficácia em modelos in vitro, mas não in vivo. A escolha da Quinacrina foi associada à sua eficácia relatada in vitro, mas não in vivo. A sua falha foi associada à resistência a drogas induzida após o uso de Quinacrina, acompanhada de aumento do transportador de Pgp, através da atividade da barreira hematoencefálica (BHE). Além disso, a retirada da molécula anti-protozoária foi justificada por sua elevada toxicidade e consequentes reações adversas a medicamentos. Todos esses efeitos podem ser fatores no insucesso da terapia de associação com o conhecido agente antipsicótico Clorpromazina (CPZ), onde a probabilidade de uma competição entre as duas moléculas para o substrato da proteína priônica e o deslocamento consequente deste último é muito alto. A quinacrina ainda é

usada como modelo para reduzir a toxicidade em estratégias de design moderno. Estudos mais recentes têm se concentrado na doxiciclina, um antibiótico, a tetraciclina comum para uso sistêmico que provou ser eficaz em interromper a formação de fibrila amilóide (BENITO -LEÓN, 2004).

A função é não de inibição da proteína priônica, mas de profilaxia precoce. A eficácia da Doxiciclina (DOXY®) é possivelmente associada à sua capacidade de atravessar a barreira encefálica e tem sido frequentemente relatado que seu uso traz o aumento da sobrevida em pacientes. Outros tratamentos modernos envolvem o uso de anticorpos monoclonais direcionados ao príon humano-proteína. Estes estão atualmente em ensaios clínicos, mas relatórios pré-clínicos descreveram seu sucesso na extensão da sobrevivência em modelos de ratos in vivo. A Anfotericina B, um medicamento sistêmico antifúngico, tem provado ser eficaz tanto in vitro como in vivo. Mesmo que o agente antifúngico tenha sido recentemente abandonado, poderia servir como um modelo para o design de drogas antifúngicas mais eficientes que visam o tálamo e a travessia da barreira hematoencefálica. Em contraste, os ligantes de receptores de dopamina têm sido favorecidos no tratamento de outras Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET). Por fim, a classe de drogas antipsicóticas fenotiazinas, amplamente utilizadas no tratamento da insônia, parece ser bem sucedida na terapia de curto prazo. Muitos pacientes confirmaram que após dias de insônia, Promethazine trabalhou por vinte e quatro horas. Esta classe de compostos é particularmente importante a considerar, devido à sua capacidade de ligar e estabilizar proteínas priônicas. As fenotiazinas também são candidatas ao tratamento (CAMILO, 2020).

A razão pela qual as fenotiazinas são candidatas perfeitas como agentes antipsicóticos é sua capacidade de curar características psicóticas deletérias, incluindo alucinações e agitação. Em particular, a clorpromazina é capaz de suprimir ambos os sintomas indesejados, graças à sua ação ansiolítica e é também muito eficaz como indutor do sono. O principal uso da Clorpromazina nos últimos anos tem sido o de indutor do sono em casos de insônia e no tratamento de soluços gerados por ansiedade. A maioria das pessoas tomando clorpromazina para o tratamento da insônia experimentam melhora nos padrões de sono. No caso de pacientes que sofrem de IFF e eIF, a eficácia de sua administração ou da administração de outras fenotiazinas, ou seja, Fenergan, é apenas temporária 24 horas (BLIN, 1999).

PREVENÇÃO

O Antibiótico doxiciclina originalmente associado, parece prevenir a formação de blocos de príons e promotores deles por enzimas cerebrais naturais. Foi feito um pequeno

teste com pessoas com sintomas de mal-estar, relacionados a Insônia Fatal foram realizados. O resultado obtido foi que aqueles que tomaram a droga tiveram seus sintomas diminuídos durante mais meses (cerca de mais de treze meses) do que as outras setenta e oito pessoas pertencentes ao grupo de controle. Por outro lado, um estudo posterior à droga não teve efeito em pacientes com sintomas agressivos adicionais de distúrbio cerebral. Ainda não se sabe se a doxiciclina funciona como tratamento preventivo para indivíduos em perigo de IFF e eIF antes que os príons comecem a se agrupar. A droga poderia adiar ou interromper completamente o desenvolvimento da doença (CAMILO, 2020).

REFERÊNCIAS

1. ABU-RUMEILEH, Samir et al. **Sporadic fatal insomnia in Europe: phenotypic features and diagnostic challenges**. Annals of Neurology, v. 84, n. 3, p. 347-360, 2018.

2. BALDELLI, Luca; PROVINI, Federica. **Fatal familial insomnia and agrypnia excitata: autonomic dysfunctions and pathophysiological implications**. Autonomic Neuroscience, v. 218, p. 68-86, 2019.

3. BENITO-LEÓN, Julián. **Combined quinacrine and chlorpromazine therapy in fatal familial insomnia**. Clinical neuropharmacology, v. 27, n. 4, p. 201-203, 2004.

4. BLASE, Jennifer L. et al. **Sporadic fatal insomnia in an adolescent**. Pediatrics, v. 133, n. 3, p. e766-e770, 2014.

5. BLIN, Olivier. **A comparative review of new antipsychotics**. The Canadian Journal of Psychiatry, v. 44, n. 3, p. 235-244, 1999.

6. COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA-JÚNIOR, Antonio Carlos Souza. **Prions: Uma revisão de suas propriedades bioquímicas e das características patológicas das encefalopatias espongiformes transmissíveis.** Revista Arquivos Científicos (IMMES), v. 1, n. 1, p. 04-13, 2018.

7. CRACCO, Laura; APPLEBY, Brian S.; GAMBETTI, Pierluigi. **Fatal familial insomnia and sporadic fatal insomnia.** In: Handbook of clinical neurology. Elsevier, p. 271-299, 2018.

8. CORTELLI, Pietro et al. **Fatal familial insomnia: clinical features and molecular genetics**. Journal of sleep research, v. 8, p. 23-29, 1999.

9. CAMILO, Rayani Thaysmim de Oliveira. **DOENÇAS PRIÔNICAS E SEUS ASPECTOS GERAIS.** 2020.

10. GOLDFARB, Lev G. et al. **Fatal familial insomnia and familial Creutzfeldt-Jakob disease: disease phenotype determined by a DNA polymorphism**. Science, v. 258, n. 5083, p. 806-808, 1992.

11. HAMAGUCHI, T. et al. **Clinical diagnosis of MM2-type sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. Neurology**, v. 64, n. 4, p. 643-648, 2005.

12. HAYASHI, Yuichi et al. **Decreased regional cerebral blood flow in the bilateral thalami and medulla oblongata determined by an easy Z-score (eZIS) analysis of 99mTc-ECD-SPECT images in a case of MM2-thalamic-type sporadic Creutzfeldt–Jakob disease**. Journal of the neurological sciences, v. 358, n. 1-2, p. 447-452, 2015.

13. LUGARESI, Elio et al. **Fatal familial insomnia and dysautonomia with selective degeneration of thalamic nuclei.** New England Journal of Medicine, v. 315, n. 16, p. 997-1003, 1986.

14. LLORENS F et al. **"Identification of new molecular alterations in fatal familial insomnia"**. Human Molecular Genetics, v. 25, n. 12, and 15, p 2417–2436, 2016.

15. MCGUIRE, Lynne I. et al. **Real time quaking-induced conversion analysis of cerebrospinal fluid in sporadic Creutzfeldt–Jakob disease**. Annals of neurology, v. 72, n. 2, p. 278-285, 2012.

16. MEHTA, Lahar R. et al. **Sporadic fatal insomnia masquerading as a paraneoplastic cerebellar syndrome.** Archives of neurology, v. 65, n. 7, p. 971-973, 2008.

17. MONTAGNA, Pasquale et al. **Familial and sporadic fatal insomnia**. The Lancet Neurology, v. 2, n. 3, p. 167-176, 2003.

18. MEGELIN, Thomas et al. **Fatal familial insomnia: a video-polysomnographic case report**. Sleep medicine, v. 33, p. 165-166, 2017.

19. ORRÚ, Christina D. et al. **Prion disease blood test using immunoprecipitation and improved quaking-induced conversion**. MBio, v. 2, n. 3, p. e00078-11, 2011.

20. PUOTI, Gianfranco et al. **Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis.** The Lancet Neurology, v. 11, n. 7, p. 618-628, 2012.

CAPÍTULO 4

RELATO DE CASO: INSÔNIA FATAL

Data de aceite: 02/09/2023

Clara Souza Oliveira
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3334-3731

Letícia Edviges Nascimento
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0008-4040-2211

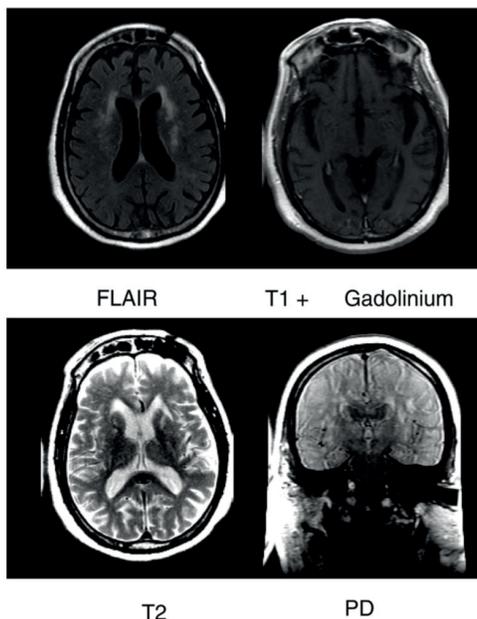
Maria Fernanda Santa Rosa Santos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-4756-356X

Ray Braga Romero
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3603-6067

Paciente do sexo feminino, com 32 anos de idade, hospitalizada em fevereiro de 2007 com histórico de sintomas neurológicos progressivos sugestivos de Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) há 18 meses. Os sintomas tiveram início em agosto de 2005 com perda progressiva de memória, déficit de atenção e distúrbios do sono, evoluindo com comportamento atípico, anisocoria e fala incoerente, sendo encaminhada à psiquiatria. Em agosto de 2006 o quadro de insônia piorou, sendo quatro horas sua quantidade máxima de sono e ocasionalmente ficava dois a três dias sem dormir, foi prescrito tratamento medicamentoso, porém não obteve o efeito esperado (MOODY et al., 2011).

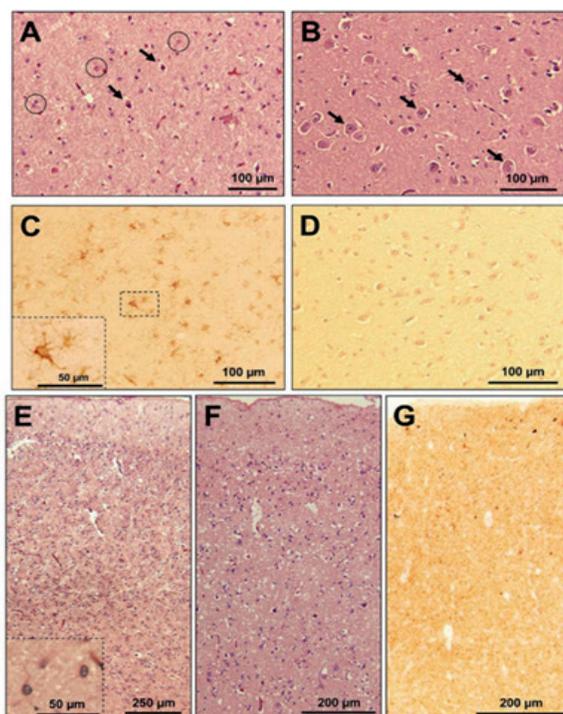
Exames apontaram ECG, realizado em julho de 2006, com lentificação generalizada com descargas epileptiformes lateralizadas periódicas bilaterais. A ressonância magnética, realizada em fevereiro de 2007, mostrou atrofia parenquimatosa supratentorial sem outros achados intracranianos agudos (MOODY et al., 2011). Já em outro caso, posteriormente também diagnosticado com insônia fatal esporádica, de um paciente do sexo masculino de 72 anos de idade, os achados na ressonância magnética demonstraram atrofia cerebral moderadamente difusa e doença isquêmica

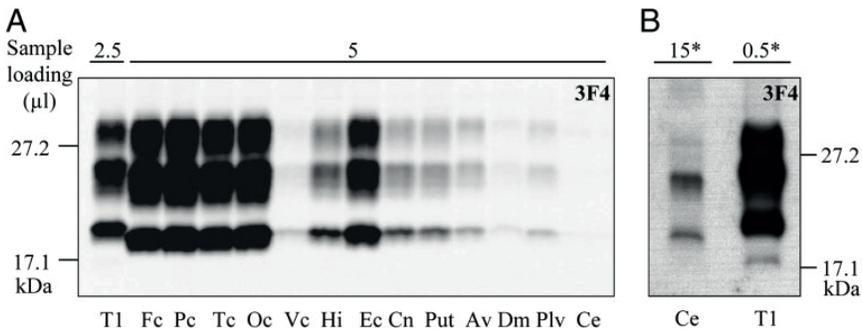
microvascular da substância branca, como mostra a figura 1 (LUO et al., 2012).

Figura 1

Ressonância magnética cerebral mostrando atrofia cerebral moderadamente difusa, doença isquêmica microvascular e doença de pequenos vasos (LUO et al., 2012).

Os estudos do LCR realizados em março de 2007 na paciente foram normais, incluindo a quantidade de proteína 14-3-3 determinada, que geralmente é positiva para a DCJ. O sequenciamento do gene PRNP revelou homozigose de metionina no códon 129, sem mutação patogênica (MOODY et al., 2011). Essa homozigose é um polimorfismo característico da insônia familiar esporádica sendo relatada em outros sequenciamentos de genes de pacientes também diagnosticados, como no caso de um paciente do sexo masculino de 13 anos de idade, que após o óbito, foi realizado uma autópsia e por amostra coletada foi possível o sequenciamento e posteriormente o diagnóstico (BLASE et al., 2014).

Além disso, nos exames histológicos da paciente, os núcleos talâmicos mediodorsal e pulvinar, apontaram uma perda neuronal grave, astrogliose e espongiose não específica superficial que afetou o córtex frontal. A avaliação imunohistoquímica para a proteína priônica realizada no córtex cerebral apontou, exceto no hipocampo, intensa coloração em um padrão majoritariamente sináptico com alguns aglomerados de grânulos grosseiros (Figura 2). O hipocampo, cerebelo e gânglios da base foram menos afetados do que o córtex cerebral (MOODY et al., 2011).

Figura 2

Exame histológico e imunohistoquímico. **A**: Núcleo talâmico mediodorsal com astrogliose e perda neuronal. Neurônios indicados por setas e astrócitos reativos por círculos. **B**: Para comparação, o núcleo talâmico de um sujeito da mesma idade sem doença priônica é apresentado. **C**: A imuno-histoquímica para proteína ácida fibrilar glial (GFAP) revela gliose astrocítica reativa no núcleo talâmico mediodorsal do presente caso. O mesmo não acontece em um sujeito controle da mesma idade sem doença priônica (**D**). **E**: Córtex frontal com astrogliose proeminente. O canto inferior esquerdo aponta três astrócitos reativos com maior ampliação. **F**: Córtex parietal com degeneração espongiforme fina. **G**: Aglomeração de pequenos gânglios no córtex cerebral (giro hipocampal) e intensa coloração de PrP sináptica. (MOODY et al., 2011).

No caso do paciente de 13 anos, através do método Western Blot, como mostra a figura 3, foi possível concluir que o córtex cerebral também era mais afetado em relação a outras regiões, além disso, também foi observado que a forma não glicosilada da proteinase K (PK) resistente a PrPsc migrou para 19 kDa e foi consistente com PK resistente a PrPsc tipo 2 em todas as áreas examinadas, exceto no cerebelo, porém após procedimento de enriquecimento com ácido fosfotúngstico de sódio, também foi visível no córtex cerebelar (BLASE et al., 2014).

Perfil eletroforético de PrPsc resistente a PK. **A**: Doze áreas cerebrais diferentes mostrando PrPsc resistente a PK consistente com o tipo 2. **B**: Preparações enriquecidas com PrPSc resistente a PK mostrando PrPSc tipo 2 no cerebelo. **Av**: núcleo talâmico ventral anterior. **Ce**: cerebelo. **Cn**: núcleo caudado. **Dm**: núcleo talâmico mediodorsal. **Ec**: córtex entorrinal. **Fc**: córtex frontal. **Hi**: hipocampo. **Oc**: córtex occipital. **Pc**: córtex parietal. **Plv**: pulvinar. **Put**: putâmen. **T1**: PrPsc tipo 1 resistente a PK. **Tc**: córtex temporal. **Vc**: córtex visual. BLASE et al., 2014).

A paciente faleceu em junho de 2007, 22 meses após o início da doença que, assim como o paciente de 15 anos de idade, que faleceu 35 meses após o início da doença, só foi diagnosticada por meio de autópsia (BLASE et al., 2014; MOODY et al., 2011). O outro paciente citado, de 72 anos de idade, faleceu 3 anos após o início dos sintomas, com repetidos casos de raiva, hostilidade, comportamento violento e insônia (LUO et al., 2012).

REFERÊNCIAS

1. BLASE, Jennifer L. et al. **Sporadic fatal insomnia in an adolescent**. Pediatrics, v. 133, n. 3, p. e766-e770, 2014.

2. LUO, Jin Jun et al. **Sporadic fatal insomnia with clinical, laboratory, and genetic findings**. Journal Of Clinical Neuroscience, v. 19, n. 8, p. 1188-1192, 2012.

3. MOODY, Karen et al. **Sporadic fatal insomnia in a young woman: A diagnostic challenge: Case Report**. BMC Neurology, v. 11, n. 136, p. 1-8, 2011.

CAPÍTULO 5

PRIONOPATIA VARIAVELMENTE SENSÍVEL À PROTEASE

Data de aceite: 02/09/2023

Bruna Gonzatti Batista
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0001-6481-8950

Gabriel Henrique Ferracioli Alvarenga
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-4131-9320

Luana Marcondes Emergente Caproni
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-0431-1063

Fiorita Gonzales Lopes Mundim
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-7375-4108

INTRODUÇÃO

As doenças priônicas humanas são um grupo de doenças neurodegenerativas raras (BONDA et al, 2016). Ocorrem pelo acúmulo, exclusivamente, de pequenas partículas proteicas infecciosas, chamados de príons, os quais possuem curtos períodos de incubação e progressão ao óbito (AIZPURUA et al., 2019). São doenças caracterizadas por um acelerado declínio na cognição e no movimento com características de disfunção cerebral e cerebelar (ARAUJO et al., 2013). Neste grupo estão 5 doenças: Doença de Creutzfeldt-Jakob, doença de Gerstmann-Straussler-Schinker, insônia fatal, kuru e prionopatia variavelmente sensível à protease (VPSPr) (AIZPURUA et al.,2019). A VPSPr é a doença priônica relatada mais recentemente e, em geral, apresenta uma tríade de sintomas com alterações de linguagem, psiquiátricas e transtorno cognitivo (ARAUJO et al., 2013).

ETIOLOGIA

A doença priônica humana ganhou notoriedade, pela primeira vez, na década de 1950 quando D. Carlenton Gajdusek, médico e pesquisador dos EUA, foi chamado na região de Papua Nova Guiné para investigar uma “doença estranha, semelhante a encefalite” (ARAUJO et

al., 2013). Somente em 2008, a prionopatia variável sensível à protease foi identificada (CAMILO et al., 2020).

As doenças priônicas tem diversas etiologias, posto que podem ser adquiridas por infecção, surgir esporadicamente ou serem herdadas geneticamente (ARAUJO et al., 2013). A VPSPr pode ser adquirida por transmissão iatrogênica, ocorre pela introdução do príon presente no meio externo no organismo. A maioria desses casos são fruto da administração de hormônio de crescimento humano e enxerto de dura-máter de cadáver contaminados por príon. Outras fontes são a contaminação por sangue, córneas e instrumentação neurocirúrgica infectado. Estudos indicam que os procedimentos de descontaminação e esterilização podem ser insuficientes para remover os príons dos materiais cirúrgicos. Uma vez que o tecido neural apresenta maior carga infecciosa da doença, há maior risco para pacientes neurocirúrgicos e profissionais da saúde. (ARAUJO et al., 2013)

A proteína priônica patológica (PrPSC) é uma isoforma da proteína hospedeira normal celular (PrPC), esta última é encontrada principalmente na membrana plasmática da superfície celular do sistema nervoso central, mais precisamente na superfície externa dos neurônios. A PrPC é codificada pelo gene PRNP no cromossomo 200, possui conformação rica em α-hélice e poucas folhas β, e pode ser digerida por proteases. A forma anormal dessa proteína tem uma conformação rica em folhas β com uma região C-terminal, o que a torna parcialmente resistente à degradação proteolítica. Dessa forma, a causa da diferença funcional entre PrPC e PrPSC é atribuída à sua variação na estrutura. (AIZPURUA et al., 2019; ARAUJO et al., 2013)

Após a transformação do PrPC em príon, essa proteína modificada se desprende da membrana celular e é absorvida pelas células. Dentro da célula, a PrPSC é captada pelas vesículas e se acumula no lisossomo fazendo com que inchem e estourem, liberando enzimas proteolíticas e ocasionando morte celular. O príon, além de ser neurotóxico, tem a capacidade de afetar todo o cérebro do hospedeiro causando danos permanentes.

Outro modo de infecção é através da hereditariedade de genes mutantes, responsável por aumentar a probabilidade de mudança conformacional da PrPC em príons. (AIZPURUA et al., 2019)

EPIDEMIOLOGIA

Mesmo com poucos anos de esclarecimento, estudos indicam que a prionopatia sensível à protease afeta de 2 a 3 pessoas por 100 milhões por ano. Consideramos a idade média para o início da doença ao redor dos 70 anos e período de incubação de 2 anos. (ARAUJO et al., 2013)

A VPSPr pode ocorrer em qualquer genótipo do códon 129 no gene da proteína

priônica humana (PRNP), contudo é sabido que a prevalência da doença é diferente entre eles, sugerindo um fator de risco, 62% dos casos de VPSPr são do tipo V/V, 26% são M/V e 12% são M/M (ARAUJO et al., 2013; BONDA et al., 2016). Cerca de 30% dos afetados têm história familiar de demência (ARAUJO et al., 2013).

Até o momento, foram relatados trinta e sete casos da doença, representando de 0,7 a 1,7% de todas as doenças esporádicas de príons. (CAMILO et al., 2020)

CARACTERIZAÇÃO

Pode-se diferenciar a prionopatia variavelmente sensível à protease de outras prionopatias devido a maior facilidade de suas enzimas degradarem príons (WILL e CHEFE, 2008). Ela foi identificada em 2008 com base em um estudo de individuos dos EUA, definida em 2010, como uma doença priônica esporádica. Desde então, 37 casos foram relatados, consistente com uma taxa de prevalência de 1% a 2% para todas as doenças esporádicas de príons, sendo representada por 3% de todas as prionopatias (GAMBETTI et al., 2008). As VPSPr afeta pacientes que abrigam qualquer um dos três genótipos: MM, MV e VV no códon polimórfico 129 do gene da proteína prion (PrP), com VPSPr VV representando 65% de todos os casos de VPSPr. Além disso, a influência do genótipo no fenótipo, embora, presente, é sutil. Essas diferenças apontam para um papel distinto do genótipo 129 como fator de risco e implicam que os mecanismos etiológico-patogenéticos das duas doenças a sCJD da VPSPr. (NOTORI et al., 2018).

ALTERAÇÕES

A neuropatologia compreende principalmente pela degeneração espongiforme moderada, miniplacas amilóides de PrP (figura 1) e uma deposição de PrP em alvo ou em placa (figura 2).

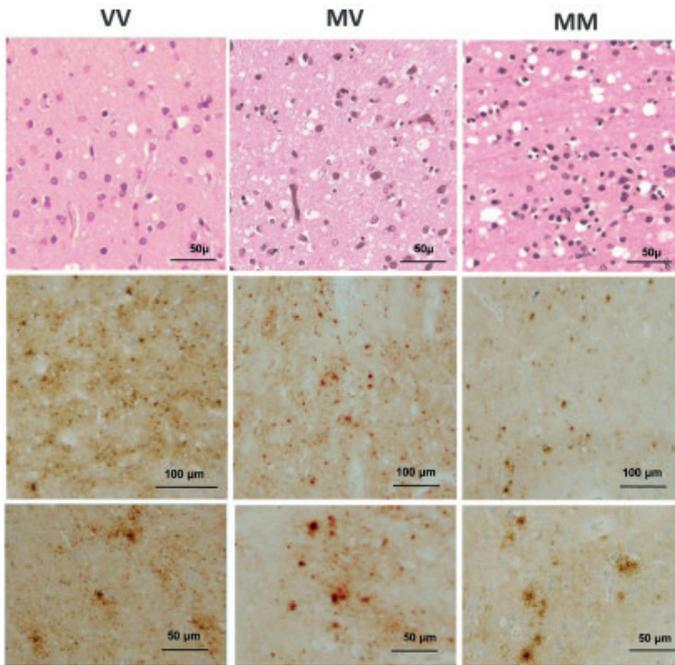
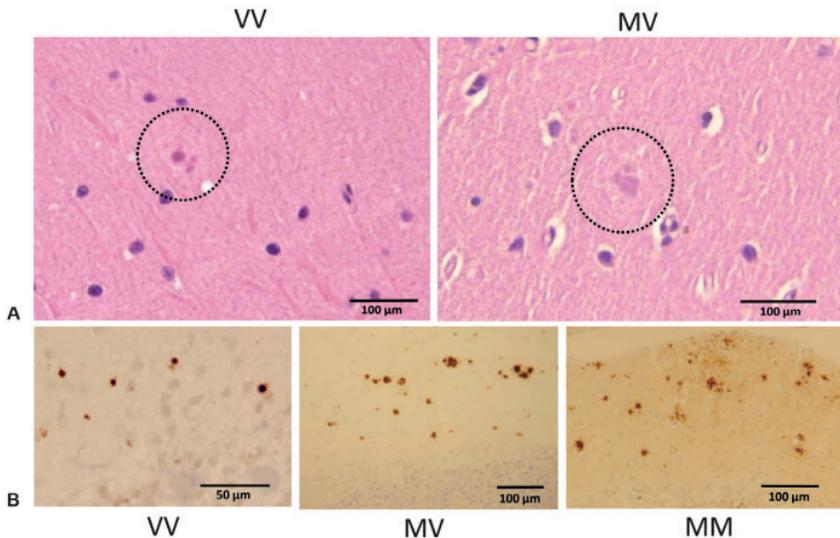
FIGURA 1

Degeneração espongiforme e padrão imuno-histoquímico da proteína priônica (PrP) nos três genótipos de prionopatia variavelmente sensível à protease (VPSPr) (NOTARI et al., 2018).

FIGURA 2

Histopatologia e imunohistoquímica da proteína priônica (PrP) da camada molecular cerebelar. (A) Miniplacas frequentemente com múltiplos núcleos em VSPpr-129VV e -129MV. (B) As miniplacas imunomarcam intensamente como estruturas redondas, compactas e com bordas bem definidas nos genótipos VPSPr 129VV e 129MV (ZOU et al., 2010).

SINTOMAS

A idade média de início foi de 70 anos e a duração da doença foi de 2 anos, embora casos com duração superior a 6 a 7 anos tenham sido descritos na literatura (APPLEY et al., 2009 e HEAD et al,. 2013). A apresentação inicial é caracterizada por déficits corticais, subcorticais e cerebelares posteriores, com declínio cognitivo presente em qualquer estágio da doença (PUOTI et al., 2012). O polimorfismo do códon 129 afeta a duração e a intensidade dos sintomas, pois nos casos de MM, a afasia é rara (ZOU et al., 2010). Os sintomas incluem um ou mais grupos de sinais, como anormalidades mentais, como alterações de humor e comportamento, perda de inibição, sentimentos intensos de bem-estar, perda de interesse ou apatia nas atividades diárias, distúrbios de fala e linguagem, declínio cognitivo progressivo. (NOTARI, 2018). Os casos de homozigotos para metionina apresentam sintomas com sintomas psiquiátricos, afasia, parkisonismo e ataxia, ademais, presença de valina resulta em uma duração dos sintomas mais curta (ZOU et al., 2010).

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da prionopatia variavelmente sensível à protease (VPSPr) é baseado em sinais e sintomas característicos, achados do sistema nervoso e teste genético. Devido a apresentação dos sinais e sintomas clínicos é facilmente confundida com demência, ocorrendo uma grande dificuldade de estabelecer o diagnóstico. (ARAUJO et al., 2013)

Existem ferramentas úteis que podem auxiliar no processo de diagnóstico, como a ressonância nuclear magnética (RNM) cranioencefálica, sendo possível à análise de aglomerados de placas amilóides que causam uma perda neuronal e levam aos sintomas da doença. Exames como o teste biomarcadores do líquido cefalorraquidiano (LCR) para a proteína 14-3-3 e eletroencefalograma (EEG) demonstrando ondas agudas periódicas podem ser úteis (BONDA et al., 2016). Apesar disso, não são tão proveitosos e o diagnóstico definitivo da VPSPr só pode ser feito através da análise tecidual cerebral ou da amígdala, por meio de estudos imunohistológicos e genéticos (CAMILO et al., 2020).

TRATAMENTO

As doenças esporádicas de príon fazem parte de um conjunto de doenças neurodegenerativas caracterizadas por apresentarem um declínio rápido da cognição e movimento (AIZPURUA et al., 2019). Todas doenças causadas por príons são incuráveis e sempre fatais. A sobrevida é de cerca de 1 ano ou menos para os pacientes que apresentam a forma esporádica da doença (CAMILO, et al. 2020). Pela sua característica fatal, o tratamento para a prionopatia variavelmente sensível à protease é apenas de suporte,

focando no alívio dos sintomas e em ações de conforto (ARAUJO et al., 2013).

PREVENÇÃO

Os príons se mostram resistentes aos métodos de antissepsia convencionais. Isso demonstra uma grande preocupação na saúde pública, logo que, a manipulação de instrumentos cirúrgicos e tecidos contaminados apresentam um elevado risco de contágio (DIACK et al., 2014). A transmissão da doença pode ocorrer por meio de diversos procedimentos, apesar de que grande maioria ocorre por enxerto de tecido contaminado de hormônio de crescimento (HGH) ou dura máter. Casos de pacientes contaminados, mesmo que raros, por meio de transfusão sanguínea, transplante de córnea e eletrodos de profundidade EEG contaminados já foram registrados (BONDA et al., 2016).

Devido a dificuldade de diagnóstico de pacientes neurocirúrgicos que apresentam a doença priônica, ações de segurança devem ser aplicadas para impedir o contágio por meio dos instrumentos cirúrgicos. A execução cautelosa das precauções pode afastar a ameaça da transmissão do Príon. Diante disso, a Organização Mundial da Saúde (OMS) sugere os devidos parâmetros de prevenção: todos funcionários envolvidos no procedimento devem ser informados das precauções recomendadas; equipe operacional deve ter tempo para obtenção de instrumentos e equipamentos adequados; equipe deve ser treinada para protocolos específicos que devem ser seguidos. Para culminar a prevenção, é recomendado que os instrumentos cirúrgicos utilizados no procedimento passem por uma autoclavagem a vapor a 132 °C durante 1h e imersão em hidróxido de sódio 1N ou 10% de solução de hipoclorito de sódio durante 1h. (BONDA et al., 2016).

REFERÊNCIAS:

1. AIZPURUA, Miren et al. **Variably protease-sensitive prionopathy mimicking frontotemporal dementia**. Neuropathology, v. 39, n. 2, p. 135-140, 2019.

2. APPLEBY, Brian S. et al. **Characteristics of established and proposed sporadic Creutzfeldt-Jakob disease variants**. Archives of neurology, v. 66, n. 2, p. 208-215, 2009.

3. ARAÚJO, Abelardo QC. **Prionic diseases**. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 71, p. 731-737, 2013.

4. BONDA, David J. et al. **Human prion diseases: surgical lessons learned from iatrogenic prion transmission**. Neurosurgical focus, v. 41, n. 1, p. E10, 2016.

5. CAMILO, Rayani Thaysmim de Oliveira. **Doenças priônicas e seus aspectos gerais**. Fundação Educacional Vale do São Francisco– FEVASF-MG. 2020.

6. DIACK, Abigail B et al. **Variably protease-sensitive prionopathy, a unique prion variant with inefficient transmission properties**. Emerging infectious diseases, v. 20, n.12, p. 1969-79, 2014.

7. GAMBETTI, Pierluigi et al. **A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease**. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, v. 63, n. 6, p. 697-708, 2008.

8. HEAD, Mark W. et al. **Variably protease-sensitive prionopathy in the UK: a retrospective review 1991–2008**. Brain, v. 136, n. 4, p. 1102-1115, 2013.

9. NOTARI, Silvio et al. **Variably protease-sensitive prionopathy**. Handbook of clinical neurology, v. 153, p. 175-190, 2018.

10. PUOTI, Gianfranco et al. **Sporadic human prion diseases: molecular insights and diagnosis**. The Lancet Neurology, v. 11, n. 7, p. 618-628, 2012.

11. WILL, Robert; HEAD, Mark. **A new prionopathy**. Annals of neurology, v. 63, n. 6, p. 677-678, 2008.

12. ZOU, Wen-Quan et al. **Variably protease-sensitive prionopathy: a new sporadic disease of the prion protein**. Annals of neurology, v. 68, n. 2, p. 162-172, 2010.

RELATOS DE CASOS: PRIONOPATIA VARIAVELMENTE SENSÍVEL À PROTEASE

Data de aceite: 02/09/2023

Adilson de Oliveira Ferreira Júnior
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0001-5460-5422

Jahde Abbehusen Soares
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-7347-2653

Kerolin Camara Nadur Morais
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0009-0927-9072

Fiorita Gonzales Lopes Mundim
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-7375-4108

RELATO DE CASO 1:

Tratamento com doxiciclina para Prionopatia variavelmente sensível à protease

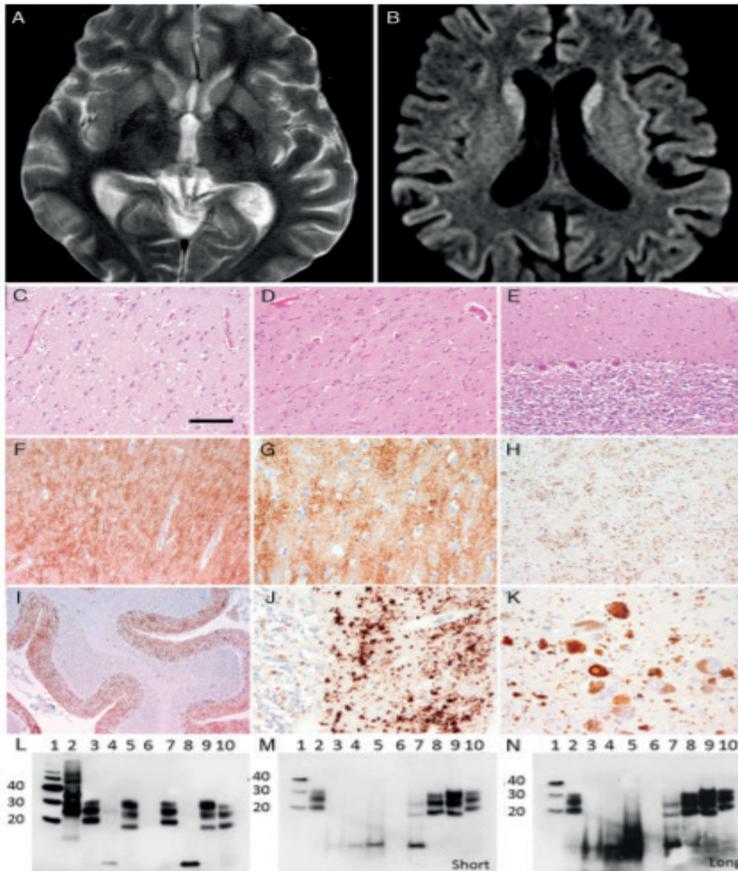
Paciente de 54 anos de idade, austriaca do sexo feminino. No início de 2017, houve uma investigação médica para avaliar se a perda de peso de 16 kg dentro dos últimos 18 meses tinha sido normal. Em junho desse mesmo ano, a paciente foi internada em uma clínica médica especializada em distúrbios do sistema nervoso. Sua história familiar foi negativa para indícios de doenças neurodegenerativas e não houve evidência de exposição a toxinas. Relatou humor deprimido e problemas de memória de curto prazo, além de dificuldades com o equilíbrio, andar, dirigir e cozinhar. (ASSAR et al., 2015).

A pontuação do exame neuropsicológico foi 22/30. A pontuação do teste de desenho foi 3/9. Ela tinha dificuldades para encontrar palavras, apraxia ideacional, acalculia e déficits visuais. A ressonância magnética do cérebro revelou aumento simétrico do sinal nos gânglios da base e hiperintensidade da fita cortical com difusão restrita generalizada no córtex (figura 1A, B). Os estudos de EEG mostraram apenas

lentidão generalizada; Ensaio de Western blot para a proteína 14-3-3 no cérebro fluido foi fracamente positivo. Com isso, este caso preencheu os critérios de vigilância para provável Doença de Creutzfeldt Jakob esporádica. (ASSAR et al., 2015; KIM et al., 2019).

Uma análise do gene PRNP excluiu qualquer mutação e revelou homozigosidade VV no códon 129. Seguindo as orientações de um ensaio terapêutico, a paciente foi tratada com 100 mg de doxiciclina por dia e até dezembro de 2008 ela foi examinada cinco vezes. Em novembro de 2007 desenvolveu sinais extrapiramidais e posturas distônicas e quedas frequentes. O EEG repetido mostrou uma lentificação generalizada. Do mês de julho de 2008 em diante ela esteve em estado de mutismo acinético. Em abril de 2011 iniciou-se a administração de levetiracetam devido a epilepsia focal de início recente. A doxiciclina foi interrompida após 4 anos de uso. A tomografia computadorizada mostrou atrofia aproximadamente 4 anos e meio após a RM de linha de base. (ASSAR et al., 2015).

A paciente morreu em maio de 2013, 6 anos após o reconhecimento dos sintomas iniciais e após quase 5 anos em estado acinético e mudo. Abordando as características histológicas, foram encontradas alterações espongiformes com vacúolos de tamanho intermediário, gliose em áreas corticais e subcorticais (figura 1C-E) e perda neuronal moderada e presença de citoplasma eosinofílico. Além de Corpos de Lewy pigmentados no tronco cerebral e um padrão sináptico difuso com aglomerados soltos de depósitos granulares no córtex (figura 1F, G). No tálamo e córtex cerebelar o PrP tipo microplaca foi visto (figura 1H-J). A imunocoloração revelou pequenos perfis neuríticos e corpos de Lewy (figura 1K), correspondendo ao estágio 4 de Braak de Lewy patologia ou tipo transicional/ límbico de acordo com os critérios de McKeith de demência com corpos de Lewy. (ASSAR et al., 2015).

FIGURA 1

Fonte: ASSAR et al., 2015

A neuropatologia e bioquímica características deste caso são consistentes com VPSPr. Em 14 meses os sintomas evoluíram para mutismo acinético, após o qual o paciente sobreviveu por 5 anos. Embora a sobrevivência prolongada não seja incomum em casos de VPSPr, em nenhum dos casos de VPSPr relatados houve um estado tão prolongado de mutismo acinético relatado. (ASSAR et al., 2015).

As doenças priônicas são doenças neurodegenerativas raras que surgem quando algum agente patogênico induz o dobramento de proteínas priônicas no cérebro de forma anormal. Essas enfermidades podem ser subdivididas e classificadas como esporádicas, hereditárias ou obtidas por infecção. Ao longo da história, foi identificada uma pequena quantidade de doenças priônicas em humanos: doença de Creutzfeldt-Jakob esporádica, variante da doença de Creutzfeld-Jakob, síndrome de Gerstmann-Sträussler-Scheinker, insônia familiar fatal e Kuru. Porém, mais recentemente, uma nova doença priônica

esporádica chamada prionopatia sensível à protease variável (VPSPr) foi descoberta, e sobre ela, ainda tem muito o que pesquisar e revelar (KIM et al., 2019; BAIARDI et al., 2019).

A Prionopatia variavelmente sensível à protease, VPSPr, é uma enfermidade que degenera o sistema nervoso. Essa doença é caracterizada pela presença de encefalopatia espongiforme e imunocoloração incomum de imunotransferência para a proteína príon associada à doença (PrPSc). Assim, para encontrar maneiras de tratar essa Prionopatia, a presente pesquisa avaliou o tratamento com a substância doxiciclina, o qual foi avaliado em inúmeros pacientes com esse príon. O estudo apresentou uma paciente com VPSPr que recebeu doxiciclina e sobreviveu por um longo período de tempo, porém em um estado acinético e mudo. O exame neuropatológico foi realizado utilizando vários anticorpos anti-PrP. Os tecidos foram analisados quanto à presença de proteínas resistentes à protease PrP (ASSAR et al., 2015; HEAD et al., 2013)

RELATO DE CASO 2:

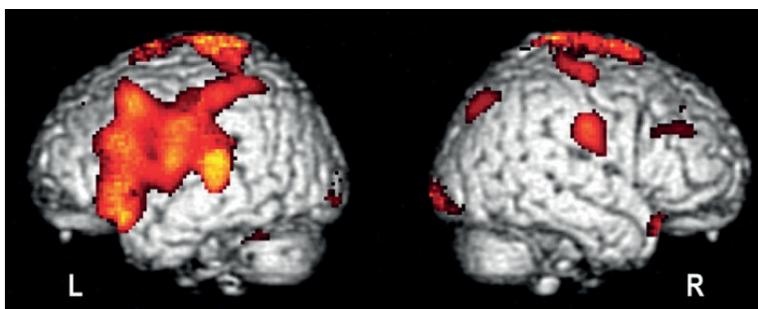
Prionopatia variavelmente sensível à protease simulando demência frontotemporal

Paciente do sexo masculino, 69 anos, residente do Reino Unido, relatava ao procurar atendimento médico, que desde os 61 anos sentia dificuldade na fala. Alegava que nessa época, 8 anos antes, começou a notar que sua fala estava menos fluente e que se tornou mais propenso a cometer erros disfásicos, também falhava na nomeação de objetos e na construção de frases mais complexas. No entanto, não havia dificuldade de compreensão e apenas uma ligeira mudança na caligrafia. Argumentava que as dificuldades começaram em uma fase estressante de sua vida, no qual teve que vender sua empresa e que por isso demorou a procurar ajuda médica. (AIZPURUA et al., 2019)

Embora o início da doença tenha sido muito lento, sua esposa destacou que percebeu uma mudança significativa na capacidade de atenção do marido, também observava questionamentos repetitivos e pequenos distúrbios de memória, tais como o esquecimento de nomes e objetos e perda da localização geográfica. A esposa também alegava que durante esses anos, ele não teve dificuldade com o autocuidado e que não houve alteração de humor ou comportamento, apesar de observar uma ligeira redução na motivação dele. Não havia histórico familiar de doença neurológica. (AIZPURUA et al., 2019)

Ao exame, foi observada leve disfasia expressiva com grau de apraxia orofacial, seu discurso era propenso a erros com palavras mais longas e tinha dificuldade em repetir palavras polissilábicas e frases com várias partes, mas não houve dificuldade de

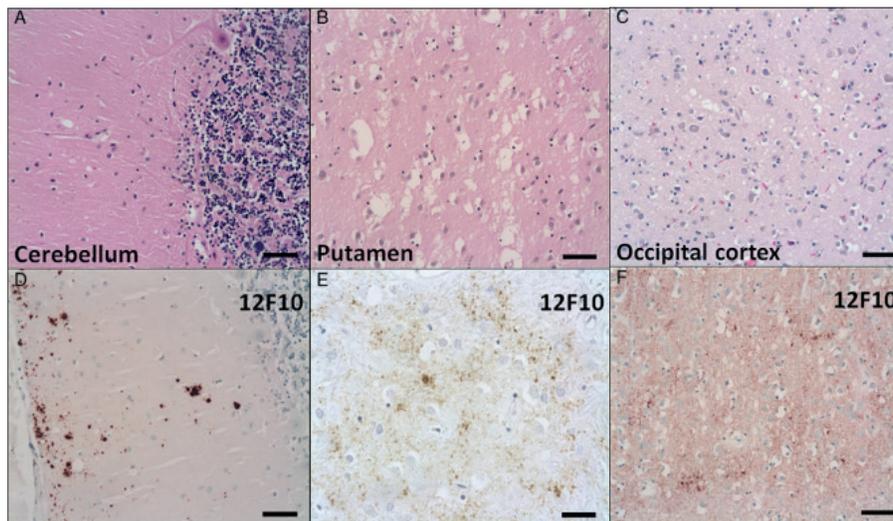
compreensão. Não houve erros visuoespaciais, mas apresentou dificuldades na escrita e algumas limitações ortográficas confirmando as queixas iniciais. Não havia sinais parkinsonianos, mas houve uma perseguição um pouco irregular tanto horizontal como verticalmente na avaliação clínica. Houve leve sinal de fraqueza muscular nos membros inferiores. O paciente obteve pontuação 26 de 30 no mini exame de estado mental e pontuação 84 de 100 no exame cognitivo. A imagem de ressonância magnética (figura 2) mostrou várias lesões inespecíficas de alto sinal e os estudos de condução nervosa identificaram fasciculações benignas, mas nada consistente com a doença do neurônio motor. (AIZPURUA et al., 2019)

FIGURA 2

Fonte: AIZPURUA et al., 2019

O teste genético para C9orf72 foi negativo. Sua condição neurodegenerativa progrediu após a apresentação e ele desenvolveu dificuldades de deglutição, pneumonias subsequentes de aspiração e também convulsões. Dessa forma, ele foi diagnosticado com demência frontotemporal. O paciente morreu aos 71 anos, 2 anos depois da primeira consulta e 10 anos após os sintomas iniciais. (AIZPURUA et al., 2019)

Seu cérebro foi doado para o Banco de estudos de doenças neurodegenerativas de Londres para estudo histológico e imuno-histoquímico (figura 3). O cérebro (1004 g) apresentou atrofia moderada, predominantemente no lobo frontal. A histologia revelou microvacuolização espongiforme moderada afetando principalmente os córtex frontal e parietal, mas também presente focalmente nos gânglios da base e no cerebelo. Um grande número de microplacas foi visto no putâmen e no córtex cerebelar, nas camadas que se estendem até as regiões subpiais. Na análise usando hematoxilina não foram identificadas placas do tipo kuru. A análise do tecido cerebral congelado revelou uma banda de baixo peso molecular no córtex frontal, temporal, parietal e occipital. Uma banda semelhante estava presente em menor intensidade no córtex cerebelar. Além disso, na ausência

das isoformas do tipo 1 e do tipo 2, foram observadas bandas com um fraco padrão de progressão no córtex parietal, temporal e occipital. Este padrão é diagnóstico de VPSPr. (AIZPURUA et al., 2019; BOLTON et al., 1982)

FIGURA 3

Fonte: AIZPURUA et al., 2019

A análise genética do polimorfismo do códon 129 mostrou homozigose de valina e sem mutações no gene PrP. A VPSPr é caracterizada pelo acúmulo de uma proteína sensível PrP mal dobrada. Até o momento, 39 casos de VPSPr foram publicados. A maioria das doenças priônicas esporádicas são caracterizadas por duas principais cepas de PrP que variam do local no qual ocorre o erro na dobra proteica. (AIZPURUA et al., 2019; HEAD et al., 2009)

O aspecto mais interessante da esta nova doença do ponto de vista bioquímico é que embora a PrPsc (proteína anormal) esteja abundantemente presente no cérebro, as isoformas convencionais da PrP-res são difíceis de detectar no exame Western blotting devido à sua sensibilidade relativamente aumentada a proteólise. Além disso, a forma de progressão do padrão parece ser dependente do genótipo do códon 129, o que adiciona mais complexidade ao processo bioquímico características do VPSPr. (GAMBETT et al., 2011)

O caso atual revelou características de migração eletroforética, semelhantes às encontradas no VPSPr 129VV; a homozigosidade do códon PRNP valina no paciente foi posteriormente confirmada por análise genética. Não só o códon PRNP 129VV é um

genótipo relacionado a um padrão eletroforético específico, mas este genótipo também influencia a apresentação clínica e características neuropatológicas de VPSPr. Com relação à apresentação clínica, a VPSPr parece ser também diferente das outras prionopatias esporádicas. Doenças priônicas esporádicas, como Doença de Creutzfeldt-Jakob e a Insônia familiar são clinicamente caracterizadas por uma demência rapidamente progressiva e mioclonia, e no caso da insônia familiar esporádica, por uma insônia progressiva, distúrbios psiquiátricos e uma história relativamente curta de demência. No entanto, o VPSPr mostra um curso da doença mais longo. (GAMBETT et al., 2011; HEAD et al., 2009)

A apresentação dos sintomas desse paciente consistiu em um tipo predominantemente de demência frontotemporal sem parkinsonismo, na ausência de distúrbios do sono ou de grandes contrações musculares involuntárias. A doença progrediu em direção ao desenvolvimento de anormalidades, na piora dos sintomas iniciais e até finalmente entrar em um período de mutismo acinético. (AIZPURUA et al., 2019)

Isso ocorreu porque dependendo do status do códon 129 do PRNP, os sintomas apresentados variam; casos 129VV (25/37 confirmados VPSPr), costumam revelar um caráter mais psiquiátrico, fonoaudiológico e declínio inicial associado ao cognitivo, enquanto os 129MM (5/37 confirmado VPSPr) e 129MV (9/38 confirmado VPSPr) podem não ser sintomáticos ou apresentam mais características parkinsonianas e menos distúrbios comportamentais. (HEAD et al., 2009)

Com relação ao paciente aqui descrito, a apresentação foi de uma longa história de dificuldades de linguagem, com distúrbios de humor muito leves e sem sinais de parkinsonismo ou mioclonia. Embora tenha ocorrido um declínio mínimo de memória no início, isso só foi encontrado em 50% dos casos de 129VV. Ao contrário dos genótipos 129MM e 129MV o 129VV não costuma apresentar características parkinsonianas, como nesse caso. No entanto, como a doença progrediu, o paciente apresentou distúrbios da marcha que o levou a sofrer várias quedas e também desenvolver outros sintomas que ainda não foram associados a nenhum dos genótipos, como convulsões ou disfagia. Como visto em 50% dos pacientes 129VV, não havia história familiar de demência. (AIZPURUA et al., 2019; HEAD et al., 2009)

RELATO DE CASO 3:

O primeiro caso de prionopatia sensível à protease na Holanda

Um paciente homem, holandês, de 54 anos que apresentou dificuldades de locomoção nessa idade. Foi observado que seus movimentos voluntários apresentavam rigidez e lentidão. Não houve identificação de anormalidades em seu histórico médico e

não havia conhecimento sobre exposição a príons. Detectou-se em seu histórico familiar uma doença degenerativa: sua mãe teve um distúrbio neurodegenerativo com fenótipo similar à esclerose lateral amiotrófica (ELA), porém não existia nenhum registro médico para ser analisado. (JANSEN et al., 2010)

Após 1 ano dos primeiros sintomas, o paciente mostrava ligeira disartria com redução das expressões faciais. Além disso, tinha dificuldades para encontrar palavras. Foram observados atrofia e tremor nas extremidades com aumento do tônus da musculatura da perna, o que dificultava a realização de movimentos rápidos e alternados (disdiadococinesia). A flexão dorsal ocorreu em resposta ao reflexo plantar. (JANSEN et al., 2010)

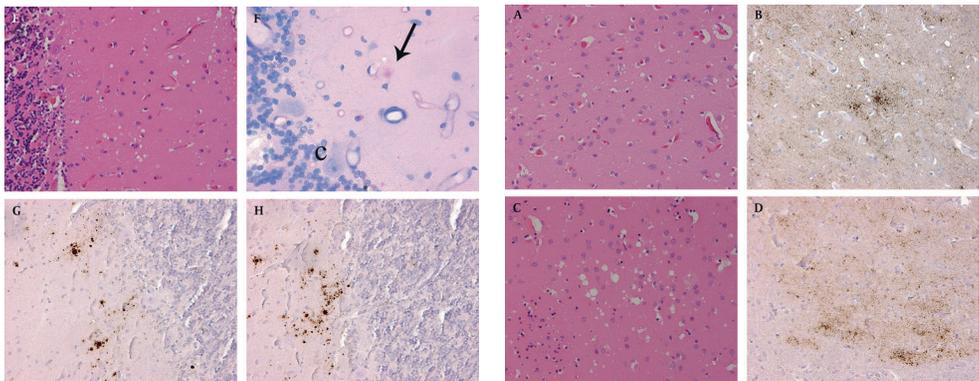
Um eletroencefalograma (EEG) não mostrou anormalidades que fossem características de doença de Creutzfeldt–Jakob (DCJ). O exame genético não mostrou anomalias no gene Huntingtin ou dos genes causadores de ataxia espinocerebelar e paraplegia espástica hereditária. A ressonância magnética da região encefálica indicou atrofia cortical cerebral com gânglios basais normais. (JANSEN et al., 2010)

No exame neuropatológico, observou-se uma mínima alteração espongiforme e uma coloração imuno-histoquímica granular grosseira para a proteína priônica anormal, PrPSc, com placas irregularmente formadas na camada molecular do córtex cerebelar. Contudo, a análise de Western Blot para a proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano deu resultado ligeiramente positivo. Essas características definem um fenótipo que corresponde à prionopatia sensível à protease (PSPr). O eletromiograma revelou polineuropatia sensório-motora do tipo axonal. Devido ao fenótipo clínico caracterizado por demência progressiva, paraplegia espástica e polineuropatia sensório-motora, o diagnóstico foi doença de Alzheimer atípica ou Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS), uma forma genética de doença priônica. O paciente faleceu aos 57 anos, 20 meses após os primeiros sintomas. (JANSEN et al., 2010)

De acordo com o estudo da National Prion Disease Pathology Surveillance Center, a PSPr é tão comum quanto algumas doenças de príon esporádicos bem conhecidas (como sCJDMM2, sFI e sCJDVV1). Sendo assim, essa conclusão é feita porque a PSPr é responsável por volta de 3% de todas as doenças eventuais de Creutzfeldt-Jakob (sCJD) e 16% de todas as CJD homozigotas de valina. Além disso, devido ao fenótipo clínico e a duração da PSPr – frequentemente - não demonstrar para o diagnóstico de doença priônica, diversos casos de prionopatia podem ser categorizados como demências não-Alzheimer e, portanto, não investigados mais tarde. Sendo assim, a PSPr pode ser ainda mais comum do que os estudos demonstram. (GAMBETTI et al., 2011)

O exame macroscópico do cérebro, com peso de 1520g, apresentou normalidade.

A pigmentação da substância negra e do locus coeruleus eram normais. Na avaliação histológica foi mostrado uma branda alteração espongiforme nos córtices cerebral e cerebelar (figura A, E), em conjunto com uma mistura de vacúolos pequenos e médios (diâmetro médio de 7,2 (2,5) mm). No putâmen e núcleo caudado (figura C; diâmetro médio 8,1 (2,7) mm) as modificações espongiformes ficaram mais aparentes. O estrato piramidal do hipocampo não apresentou alteração. Já na camada molecular do cerebelo, diversas pequenas estruturas – parecidas com placas – foram notadas nas seções coradas com ácido Luxoleperiódico-Schiff (figura F). Essas estruturas foram eventualmente unidas, ocasionando a aparência de placas multicêntricas. As outras regiões do cérebro se mostraram normais, de acordo com o exame histológico. (JANSEN et al., 2010)

A coloração imuno-histoquímica para PrPSc com o uso de mAb 3F4 no córtex cerebral, gânglios da base e tálamo identificou grosseiros e grandes grânulos agregados localizados ao centro dessas formações e outros menores ao redor, semelhante a um padrão de alvo (figura B, D). A imunorreatividade no cerebelo se mostrou restrita a estruturas arredondadas (figura G, H). Na coloração imuno-histoquímica com TDP-43 e Ubiquitina não foram observadas incorporações neuronais ou filamentos de neurópilos. (JANSEN et al., 2010)

Fonte: JANSEN et al., 2010

REFERÊNCIAS

1. ASSAR, Hamid et al. **A case of variably protease-sensitive prionopathy treated with doxycyclin**. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 86, n. 7, p. 816-818, 2015.

2. AIZPURUA, Miren et al. **Variably protease-sensitive prionopathy mimicking frontotemporal dementia**. Neuropathology, v. 39, n. 2, p. 135-140, 2019.

3. BOLTON, D. C. McKinley, MP and Prusiner, SB. **Identification of a protein that purifies with the scrapie prion**. Science, v. 21, n. 8, p. 1, 1982.

4. BAIARDI, Simone et al. **Recent advances in the histo-molecular pathology of human prion disease**. Brain Pathology, v. 29, n. 2, p. 278-300, 2019.

5. GAMBETTI, Pierluigi et al. **A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease**. Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society, v. 63, n. 6, p. 697-708, 2008.

6. GAMBETTI, Pierluigi et al. **A New Prion Disease: Protease-Sensitive Prionopathy**. Neurodegeneration: The Molecular Pathology of Dementia and Movement Disorders, p. 350-353, 2011.

7. GAMBETTI, Pierluigi; PUOTI, Gianfranco; ZOU, Wen-Quan. **Variably protease-sensitive prionopathy: a novel disease of the prion protein**. Journal of Molecular Neuroscience, v. 45, p. 422-424, 2011.

8. HEAD, Mark W. et al. **Variably protease-sensitive prionopathy in the UK: a retrospective review 1991–2008**. Brain, v. 136, n. 4, p. 1102-1115, 2013.

9. JANSEN, C. et al. **The first case of protease-sensitive prionopathy (PSPr) in The Netherlands: a patient with an unusual GSS-like clinical phenotype**. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 81, n. 9, p. 1052-1055, 2010.

10. KIM, Stella H.; MELISSA, M. Yu; STRUTT, Adriana M. **Variably protease-sensitive prionopathy: a differential diagnostic consideration for dementia**. Neurology: Clinical Practice, v. 9, n. 2, p. 145-151, 2019.

CAPÍTULO 7

DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB FAMILIAR

Data de aceite: 02/09/2023

Ana Laura Silva
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0000-5726-5788

Ana Clara Nogueira Tadini
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0008-8229-743X

Vitória Leonardo de Camargos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0001-7786-0816

Fiorita Gonzales Lopes Mundim
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-7375-4108

INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob foi descrita pela primeira vez em 1920, pelo neurologista alemão Hans Gerhard Creutzfeldt e, em 1921, pelo neurologista Alfons Maria Jakob, por isso o seu nome Creutzfeldt-Jakob. Tal patologia faz parte de um grupo de doenças denominadas doenças priônicas. As doenças priônicas são doenças neurodegenerativas que resultam de uma alteração causada pelo enovelamento incorreto da proteína priônica celular ou PrP^{C}, codificada pelo gene PRNP que se localiza no cromossomo 20, resultando em uma configuração proteica patogênica e infecciosa denominada príon ou PrP^{Sc}. Tais príons são os responsáveis pela disfunção e morte de células cerebrais, uma vez que se unem progressivamente, formando uma espécie de pequenas bolhas nessas células, acarretando os principais sintomas e a possível morte do paciente (IWASAKI, 2017; COSTA e JÚNIOR, 2018).

Dentre as doenças priônicas humanas, a doença de Creutzfeldt-Jakob representa a forma mais frequente da manifestação, sendo classificada em 3 tipos: familiar, adquirida ou esporádica. Este último tipo é considerado o mais frequente e caracterizado por não possuir

padrão de transmissão identificado, enquanto a forma adquirida pode ocorrer de forma iatrogênica ou por contaminação de carnes. Já a variante familiar, encontrada apenas em 10 a 15% dos pacientes, é considerada hereditária, decorrente de mutações na proteína do príon (IWASAKI, 2017; BRASIL, 2021).

Clinicamente, a doença de Creutzfeldt-Jakob é caracterizada por uma deterioração da função mental com um curso rapidamente progressivo com demência notável, mioclonia e andar cambaleante. Contudo, os sintomas diferem de acordo com o estágio da doença e sua progressão, gerando complicações que podem evoluir para óbito de forma rápida. Atualmente, não existe cura, o que leva os profissionais a utilizarem um tratamento de suporte, ou seja, que garanta menor sofrimento e maior qualidade de vida ao paciente (BAGYINSZKY et al., 2018; COSTA e JÚNIOR, 2018; MANDUJANO et al., 2006).

ETIOLOGIA

Creutzfeldt-Jakob é uma doença priônica causada pela transformação da proteína príon normal (PrPC) em sua forma patológica (PrPSc) (Grao, 2019). A ação da PrPC ainda não está bem definida no meio científico, mas estudos indicam seu importante papel em diferentes partes do cérebro, sendo responsável, por exemplo, pela proteção neuronal, adesão e sinalização celular, controle circadiano, além de interferir na transmissão sináptica, mais especificamente, em canais iônicos e receptores de neurotransmissores metabotrópicos e ionotrópicos (BAGYINSZKY et al., 2018). Além disso, a proteína priônica normal é hidrossolúvel e sensível à proteinase k, tais características são decorrentes da sua conformação de α hélices e folhas β, já a forma patológica possui como propriedades físicas a insolubilidade e resistência à proteinase k, decorrente do aumento de folhas β e diminuição de α hélices. Tais modificações são responsáveis pela agregação e acúmulo de PrPSc e consequente neurodegeneração, além de gerarem uma reação em cadeia, em que os PrPSc transformam a proteína príon normal na forma patológica e com alta taxa de transmissibilidade a outros organismos (BERTI, 2020).

A doença de Creutzfeldt-Jakob, segundo o Ministério da saúde, possui três diferentes etiologias, sendo elas a esporádica (DCJe), a adquirida (DCJa) e a familiar (DCJf). Essa primeira variante é considerada a mais frequente (85% dos casos) e ocorre de forma em que não se sabe, especificamente, a sua origem, ou seja, não é conhecida a sua causa e fonte infecciossa. Já o tipo adquirida pode decorrer de forma iatrogênica ou variante, sendo pela infecção por príons em instrumentos medicinais contaminados ou pela ingestão de carne contendo príons característicos da doença da vaca louca, respectivamente (BERTI, 2020). Por fim, a etiologia familiar ou de herança genética, principal sendo tratada neste capítulo, responsável por 10 a 15% dos casos, é caracterizada por mutações autossômicas

dominantes no gene Prnp - responsável por codificar a proteína normal PrPC – assim, tais mutações, geram a proteína patológica PrPSc. Ainda dentro da etiologia familiar, diferentes mutações foram cientificamente identificadas, mas continuam sendo estudadas para verificar o seu real envolvimento com a patologia, dentre elas encontram-se as denominadas: T188K e V180I (BAGYINSZKY et al., 2018).

EPIDEMIOLOGIA

A doença de Creutzfeldt-Jakob hereditária, tem como divisão, a forma provável e a definida. A primeira, relaciona-se com a presença de parentesco de primeiro grau que portam a doença, ou com transtorno progressivo neuropsiquiátrico referente a mutação gênica específica associada à doença. Já, a DCJ definida, tem como característica mutações conhecidas da PrP patogênica. (BRASIL, 2018).

Segundo a Organização Mundial de Saúde, a incidência média anual da doença é de aproximadamente 1/1 milhão de habitantes, no mundo. Porém, a doença é subnotificada na maioria dos países que não apresentam sistema de vigilância adequado. No Brasil, a incidência da doença está entre 1 a 2/1 milhão de habitantes por ano. A doença costuma ocorrer em ambos os sexos e, em média, aos 60 anos. No entanto, não se observa distinções entre cor e aspectos socioeconômicos entre os acometidos. (BRASIL, 2016).

De acordo com o boletim epidemiológico do Ministério da Saúde referente aos anos de 2005 e 2013, 522 casos foram notificados suspeitos de DCJ, positivando 170 (32,6%), 153 (29,3%) descartados e 199 (38,1%) inconclusivos ou que estavam em branco. Dentre os 27 estados brasileiros, 15 (68,1%) tiveram casos confirmados, e 22 (81,4%) notificaram casos suspeitos da doença. Desde 2007, houve um acréscimo das notificações em relação aos demais anos, especificamente de 2012 e 2013. Ainda de acordo com o boletim epidemiológico, do total de casos confirmados, 91 (53,5%) eram do sexo masculino; a mediana de idade foi de 63 ano's. Dentre os critérios de confirmação, 110 (64,7%) foram laboratoriais, 49 (28,9%) foram clínicos-epidemiológicos, enquanto que 11 (6,4%) não apresentaram este tipo de informação. Com ascensão dos casos confirmados, 98 (57,6%) foram a óbito pela doença, 5 (3,0%) foram a óbito por outras causas, 9 (5,3%) cursaram curados, 23 (13,5%) deixaram o campo em branco e 35 (20,6%) foram ignorados. (GERAIS, 2006)

Prontamente, todas as regiões devem notificar a suspeita de DCJ e suas formas, estabelecendo um parâmetro de comparação da ocorrência, inicialmente estabelecido, como já dito, o de 1 caso/1 milhão de habitantes (OMS). Ademais, relatórios de investigação do caso e de avaliação, deverão ser feitos rotineiramente, analisando-se a vigilância em seus aspectos operacionais, bem como, os resultados epidemiológicos. Assim, a doença

será avaliada quanto ao coeficiente de incidência na população, método diagnóstico, acometimento por sexo e faixa etária, fatores de risco identificados (quando for o caso), por município de residência e por fontes notificadoras; além da caracterização segundo seus sinais e sintomas, exames realizados, tempo de evolução do início dos sintomas até o óbito, entre outros aspectos. (EDUARDO, KATSUYA e BASSIT, 2008).

CARACTERIZAÇÃO

Segundo o Ministério da Saúde, Encefalopatia Espongiforme Transmissível (EET) engloba um grupo de doenças altamente transmissíveis, responsáveis por degenerar tecido neuronal e, como indica o nome, causam aspectos espongiformes no cérebro, o que dá início aos sintomas das doenças. Dentro desse grupo de patologias encontra-se a Doença de Creutzfeldt-Jakob, mais especificamente a sua forma hereditária ou familiar, que, como característica das EET's, causa alterações em forma de esponja no tecido cerebral, o que decorre do acúmulo e agregação de uma proteína príon patológica advinda de uma mutação autossômica dominante, tal príon é infeccioso e possui aspecto resistente à diferentes fatores físico-químicos o que garante a evolução e a gravidade da doença (BRASIL, 2021).

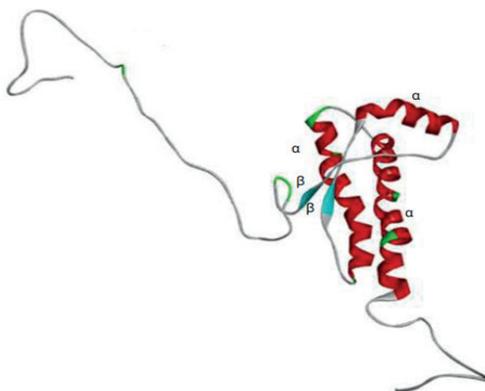
As características clínicas da Creutzfeldt-Jakob familiar estão intimamente relacionadas à deterioração das células cerebrais, sendo elas o súbito declínio da função cognitiva, frequentes espasmos musculares, ataxia, alterações visuais e, apesar de menos recorrentes, também podem estar presentes coreia, neuropatia periférica e alterações do sono. Na variante familiar, tais manifestações podem surgir em idade menos avançada, entre 39 e 49 anos, ao se comparar com os outros subtipos; outra característica específica da forma hereditária é o aumento do tempo de sobrevida, que pode se dar entre 14 e 51 meses (BERTI, 2020).

ALTERAÇÕES

As doenças priônicas são causadas devido à conversão da isoforma normal da proteína PrPc em uma isoforma infecciosa (PrPsc), denominada príons, que se acumulam formando agregados e induzem à apoptose das células nervosas e consequente lesão neurológica com degeneração espongiforme. As duas isoformas proteicas diferenciam entre si em relação às suas configurações estruturais espaciais, sendo que a proteína PrPc possui um dobramento baseado em hélices alfa e a isoforma patogênica PrPsc possui bandas betas predominantes, fato que, diferentemente da proteína normal, faz com que o príon tenha maior resistência à proteólise (MANDUJANO et al., 2006; IWASAKI, 2017; BAGYINSZKY et al., 2018).

A DCJ familiar ocorre devido a mutações somáticas espontâneas no gene que produz a proteína normal PrPC, o gene priônico PRNP, que está presente no cromossomo 20, sendo uma doença genética autossômica dominante. Até os dias atuais, foram descobertas por volta de 50 mutações no gene PRNP, todas resultando em doenças genéticas hereditárias. Dentre as mutações do gene PRNP que resultam na forma genética da Doença de Creutzfeldt-Jakob, as Glu200Lys (E200K) e Asp178Asn (D178N) são as mais prevalentes, mas já foram descritas também mutações T188K, V180I, entre outras (OLIVEIRA, DIAS e MARQUES, 2021; BERTI et al., 2020).

Nos países europeus, predominam a mutação E200K, onde o aminoácido glutamato é substituído pelo aminoácido lisina no códon 200 do gene PRNP. Indivíduos com mutação E200K permanecem assintomáticos até a meia-idade (GAO et al., 2019; OLIVEIRA, DIAS e MARQUES, 2021).

FIGURA 1

Representação da proteína PrP normal, com três α-hélices e duas folhas β pregueadas. **FONTE**: BAGYINSZKY et al., 2018.

SINTOMAS

Os casos da DCJ considerados suspeitos são aqueles que apresentam clínica de demência rapidamente progressiva e alterações comportamentais somadas a distúrbios de personalidade. Eventualmente, podem também ocorrer desordens específicas de funções superiores, anormalidades motoras e sensitivas. Outrossim, a confirmação do caso ocorre apenas por meio de biópsia ou necropsia com exame neuropatológico. (GERAIS, 2006).

Por detalhes, o Ministério da Saúde, relata que a doença de Creutzfeldt-Jakob possui uma gama muito grande de sintomas, dentre eles a desordem cerebral com perda de memória e confusão; perda de coordenação muscular; tremores; distúrbios da linguagem; perda da capacidade de comunicação; perda visual; além de psiquiátricos,

como ansiedade e/ou depressão. Posteriormente, os sintomas são semelhantes em ambas as formas (BRASIL, 2021).

Independente dos sintomas se desenvolverem de forma abrupta ou gradualmente, a função cognitiva continua a se deteriorar, causando por consequência, negligência da higiene pessoal, indiferença e irritabilidade; podendo algumas pessoas se cansarem facilmente e ficarem sonolentas, já outras não dormirem. (RINCÓN et al., 2008).

Nesse ínterim, os músculos comumente apresentam mioclonia, durante os primeiros seis meses após iniciarem os sintomas. Quando os músculos se distendem, sofrem espasmos, fazendo com que as pessoas fiquem descoordenadas e desajeitadas. O andar torna-se instável, cambaleante, e os movimentos tornam-se lentos. Além disso, a deterioração do controle muscular provoca posturas anômalas, como contorções do tronco ou dos membros para a frente e para os lados. Além disso, algumas pessoas têm alucinações e convulsões. Como complicação geral, podem afetar os músculos que controlam a respiração e a tosse, aumentando o risco de pneumonia. (FOUTZ et al., 2017).

DIAGNÓSTICO

Diferentemente de doenças causadas por vírus e bactérias, as doenças priônicas são de difícil diagnóstico, uma vez que as proteínas PrPsc mal dobradas não são reconhecidas pelo sistema imunológico e não geram reações imunológicas ou inflamatórias. As doenças causadas por príons apresentam manifestações clínicas heterogêneas e os sintomas são muito parecidos com outras doenças neurodegenerativas, dificultando o diagnóstico (COSTA e JÚNIOR, 2018; ROVIROSA, 2019).

A Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) possui uma sintomatologia inespecífica, devido a isso o diagnóstico deve ser direcionado para pontos que possam sugerir diagnósticos diferenciais, a partir de uma anamnese bem feita com a identificação dos principais fatores de risco. Dentre esses fatores de risco, destacam-se: viagens para lugares com casos de Encefalite Espongiforme Bovina (EEB) popularmente conhecida como “doença da vaca louca”, ingestão de carne importada, especialmente de lugares com casos de EEB, casos semelhantes dentro da família, histórico cirúrgico. Com base nesses fatores, ficará mais fácil distinguir entre os 3 tipos de DCJ: a familiar, a adquirida e a esporádica e, portanto, facilitará a investigação da doença (PINTO, 2017; EDUARDO, KATSUYA e BASSIT, 2008; GONZALEZ et al., 2015).

Nesse sentido, o diagnóstico da DCJ deve ser norteado pela história pregressa do paciente e um exame neurológico de rotina bem feito baseado nos parâmetros: comportamento, habilidades motoras, engajamento cognitivo e vigilância, visão e clonias. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estabeleceu alguns critérios de diagnósticos para

as formas de DCJ, entre eles incluem testes psíquicos, biópsia cerebral e métodos de imagem, sendo a biópsia cerebral considerada padrão-ouro para o diagnóstico. Também, métodos como a análise do fluído cerebral (pesquisa da proteína 14-3-3), a ressonância magnética e o eletroencefalograma devem ser considerados, uma vez que são menos invasivos que os demais. Somados, essas técnicas e exames auxiliam e facilitam a confirmação do diagnóstico, tendo por base as suspeitas clínicas do paciente e os fatores de risco (BRASIL, 2018; ROVIROSA, 2019; PINTO, 2017).

Em relação a ressonância magnética, estudos recentes demonstraram mudanças estruturais no cérebro devido à DCJ, principalmente do tipo esporádico e familiar, caracterizadas pelo aparecimento de fitas corticais e mudanças de difusão em locais subcorticais. Na DCJ, a partir da ressonância magnética ponderada por difusão (DWI), a hiperintensidade do córtex observada em DWI é considerada um marcador específico dessa doença, sendo muito útil para o diagnóstico (COHEN et al., 2015; IWASAKI, 2017).

Já a análise do fluído cerebral, que revela a presença da proteína 14-3-3, não deve ser utilizada como critério único para diagnóstico, uma vez que essa proteína também está presente no líquor em outras condições neuropatológicas, como o Alzheimer. Mas, em concordância com os outros métodos ou com a clínica típica da doença, a identificação da proteína 14-3-3 torna-se uma aliada, sendo um marcador para DCJ devido ao alto grau de especificidade e sensibilidade (PINTO, 2017; BRASIL, 2018).

Para diagnóstico da DCJ familiar ou genética, deve-se confirmar se o paciente possui mutação do gene PrP, manifestações neurológicas e/ou proteína do príon resistente à protease. E, ainda que possua alterações laboratoriais e de imagem semelhantes à DCJ esporádica, a DCJ familiar, principalmente as relacionadas a mutação E200K, possui algumas diferenças clínicas, dentre elas destacam-se convulsões, cefaleia, neuropatia periférica, paresia da supraversão do olhar e insônia (BRASIL, 2018; OLIVEIRA, DIAS e MARQUES, 2021).

FIGURA 2

DCJ Esporádica	Confirmação neuropatológica padrão **e/ou** Confirmação de proteína do *príon* protease-resistente (imunocitoquímica ou *Western-blot*) **e/ou** Presença de fibrilas positivas para PrPsc	-
DCJ Hereditária		**com** mutação reconhecida da PrP patogênica e parente de primeiro grau com DCJ definida ou provável
DCJ Iatrogênica		**com** um risco iatrogênico reconhecido
vDCJ (nova variante)	Confirmação neuropatológica (alterações espongiformes e deposição extensiva de PrP com formação de numerosas placas no córtex e no cerebelo).	**e** desordem neuropsiquiátrica progressiva

Confirmação de caso suspeito de Doença de Creutzfeldt-Jakob. **FONTE**: BRASIL. Ministério da Saúde. 2018.

FIGURA 3

Fluxo de investigação da Doença de Creutzfeldt-Jakob. **FONTE**: BRASIL. Ministério da Saúde. 2018.

TRATAMENTO

Em relação às terapias para o tratamento da Creutzfeldt-Jakob familiar, de acordo com o Ministério da Saúde, apesar dos estudos já realizados, ainda não foi evidenciado uma proposta eficaz que evite o avanço da doença e proporcione a sua cura. Desse modo, a morte de 90% dos pacientes que possuem tal patologia, ocorre, inevitavelmente, todo ano (BRASIL, 2021).

Segundo o Ministério da Saúde, como se trata de uma doença extremamente fatal, o que os profissionais da saúde podem fazer pelos pacientes é evitar que eles sofram com os sintomas acarretados pela patologia, ou seja, proporcionar um tratamento de suporte, com medicamentos que evitem convulsões, espasmos musculares e crises de ansiedade (BRASIL, 2018).

Assim, fica claro a importância em garantir que estes últimos momentos de vida dos portadores de Creutzfeldt-Jakob familiar sejam menos dolorosos, o que torna indispensável o acolhimento e carinho tanto familiar, quanto profissional. Por fim, o Ministério da Saúde, impõe a necessidade de abordar as áreas físicas, nutricionais, psicológicas, educacionais e sociais do paciente, por meio de cuidado e atendimento domiciliar (PINTO, 2017; BRASIL, 2021).

PREVENÇÃO

Por não existir tratamento específico para a doença de Creutzfeldt-Jakob, em razão de não conseguir interromper a sua evolução fatal, o tratamento é paliativo, com objetivo de suporte e controle das complicações. No entanto, a prevenção de sua disseminação se faz essencial. (GOVEIA et al., 2006)

Outrossim, de acordo com o Boletim de Vigilância em Saúde, faz-se importante ações de vigilância ativa da DCJ em todo mundo, garantindo a identificação e a notificação dos casos. Com isso, traz-se melhores respostas para a transmissão e identificação de controle e prevenção de melhores medidas sanitárias (COSTA et al., 2019).

Como a doença é, em geral, rapidamente progressiva, pacientes desenvolvem alta dependência, requerendo acompanhamento permanente. Assim, é essencial considerar as necessidades biopsicossociais dos pacientes e de seus familiares. (OLIVEIRA, DIAS e MARQUES, 2021).

Consequentemente, pelo Ministério da Saúde, a prevenção da DCJ está relacionada ao impedimento da entrada do vDCJ no Brasil. Assim, está proibido a importação de derivados do sangue humano de pessoas do Reino Unido, além da comercialização de carne bovina de regiões que apresentem casos de EEB autóctones (BRASIL, 2021).

REFERÊNCIAS

1. BAGYINSZKY, Eva et al. **Characterization of mutations in PRNP (prion) gene and their possible roles in neurodegenerative diseases**. Neuropsychiatric disease and treatment, p. 2067-2085, 2018.

2. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. **Situação epidemiológica dos casos da doença de Creutzfeldt-Jakob, Brasil, 2005 a 2013**. Boletim epidemiológico. v. 47, n. 22, p. 1-6, 2016.

3. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Departamento de Vigilância das Doenças Transmissíveis. **Protocolo de notificação e investigação da doença de Creutzfeld-Jakob com foco na identificação da nova variante**. Brasília, DF: Ministério da Saúde; 2018. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/protocolo_notificacao_investigacao_doenca_ creutzfeldt_ jakob.pdf. Acesso em: 08/01/2022.

4. BRASIL. Ministério da Saúde. Gabinete do Ministro. **Doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ)**. Brasília, 2021.

5. BERTI, Vinicio. **PRÍONS E DOENÇAS PRIÔNICAS: UMA REVISÃO**. In: Colloquium Vitae. ISSN: 1984-6436. p. 47-58, 2020.

6. COSTA, Anderson Luiz Pena; SILVA-JÚNIOR, Antonio Carlos Souza. **Prions: Uma revisão de suas propriedades bioquímicas e das características patológicas das encefalopatias espongiformes transmissíveis**. Revista Arquivos Científicos (IMMES), v. 1, n. 1, p. 04-13, 2018.

7. COSTA, Dionísio Pacceli et al**. Boletim de vigilância em saúde**, 2019. Disponível em <http://vigilancia.saude.mg.gov.br/index.php/download/boletim-de-vigilancia-em-saude-edicao-ano-ii-no-1-ago-2019/?wpdmdl=7146>. Acesso em: 08/01/2022.

8. COHEN, Oren et al. **Familial Creutzfeldt–Jakob disease with the E200K mutation: longitudinal neuroimaging from asymptomatic to symptomatic CJD**. Journal of neurology, v. 262, n. 3, p. 604-613, 2015.

9. EDUARDO, Maria Bernadete de Paula; KATSUYA, Elizabeth Marie; BASSIT, Nídia Pimenta. **Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priônicas: normas e instruções**. In: Vigilância da doença de Creutzfeldt-Jakob e outras doenças priônicas: normas e instruções. p. 96-96, 2008.

10. FOUTZ, Aaron et al. **Valor diagnóstico e prognóstico da detecção de príons humanos no líquido cefalorraquidiano**. Annals of neurology, v. 81, n. 1, p. 79-92, 2017.

11. GONZÁLEZ, Guilhermo et al. **Forma esporádica de enfermedad de Creutzfeldt-Jakob: reporte de dos casos**. Acta Nerurológica Colombiana, v. 31, n. 3, p. 291-298, 2015.

12. GAO, Li-Ping et al. **The genetic Creutzfeldt-Jakob disease with E200K mutation: analysis of clinical, genetic and laboratory features of 30 Chinese patients**. Scientific reports, v. 9, n. 1, p. 1-7, 2019.

13. GOVEIA, Vania Regina et al. **Recomendações para prevenção e controle da disseminação intra-hospitalar de príons: uma revisão bibliográfica**. Rev. SOBECC, p. 28-34, 2006.

14. IWASAKI, Yasushi. **Creutzfeldt-Jakob disease**. Official Journal of the Japanese Society of Neuropathology, v. 37, n. 2, p. 174-188, 2017.

15. KIM, Mee-Ohk et al. **Genetic CJD with a novel E200G mutation in the prion protein gene and comparison with E200K mutation cases**. Acta neuropathological Communications, v. 1, n. 80, p. 1-17, 2013.

16. MANDUJANO, Alejandra et al. **Fisiopatologia de las enfermedades por priones**. Gaceta Medica de México, Ciudad de México, v. 142, n. 5, p. 399-406, 2006.

17. MINAS GERAIS. Secretaria de Estado de Saúde de Minas Gerais. **Resolução SES/MG**, n. 760, 2006.

18. OLIVEIRA, Renato; DIAS, Marta; MARQUES, Inês Brás. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: Apresentação Atípica de uma Doença Muito Rara**. Acta Medica Portuguesa, v. 34, n. 9, 2021.

19. PINTO, Amanda. **DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB: CASOS NOTIFICADOS E CONFIRMADOS NO ESTADO DE MINAS GERAIS ENTRE OS ANOS DE 2007 E 2016**. Revista Científica Fagoc Saúde, v. 2, n. 2, p. 35-42, 2017.

20. ROVIROSA, Luis. **Enfermedad por priones, encefalopatía espongiforme humana y enfermedad de Creutzfeldt-Jakob**. Revista médica de Chile, v. 147, n. 9, p. 1176-1183, 2019.

21. RINCÓN, Olga Lucía et al. **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob esporádico: síntomas neuropsiquíatricos seguidos de daño cognitivo progresivo: reporte de caso**. Medicina UPB, v. 27, n. 1, p. 59-63, 2008.

RELATO DE CASO: DOENÇA DE CREUTZFELDT-JAKOB FAMILIAR

Data de aceite: 02/09/2023

Marcela Eduarda de Andrade Sartori Simões
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0008-0159-0563

Lara de Brito Carneiro
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0001-8882-8256

Amanda Santana de Medeiros Dalla Pria
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0008-8122-9259

Fiorita Gonzales Lopes Mundim
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-7375-4108

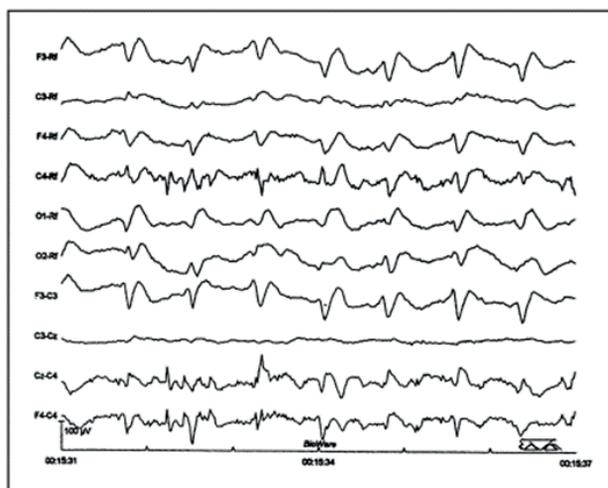
RELATO DE CASO 1

Paciente de 57 anos, sexo feminino, natural da Alemanha e residente no brasil, apresentou vertigem seguida de distúrbios de marcha e de fala. O médico neurologista identificou uma síndrome cerebral global, desse modo solicitou testes laboratoriais e uma tomografia cerebral que provou não ser visível. Com o passar do tempo sua marcha piorou rapidamente, e houve um declínio progressivo cognitivo associado a mioclonia evidente. Além disso, foi solicitado uma ressonância magnética cerebral que se apresentou normal, os testes sanguíneos e a análise do líquido cefalorraquidiano estavam normais também. (HUANG et al., 2001).

Dois meses após o início dos sintomas, ela apresentava estado de alerta mas incapaz de seguir comandos simples, sem piscar os olhos a estímulos alarmantes, porém reagia a estímulos dolorosos. Manifestou mioclonia espontânea, aumento do tônus com rigidez da roda dentada nos braços, reflexo bilateral de agarrar e sinal de babinski no pé direito. (HUANG et al., 2001).

Seu histórico familiar mostrou que uma de suas irmãs faleceu na Alemanha com Doença de Creutzfeldt-Jakob. (HUANG et al., 2001).

Ademais, o eletroencefalograma mostra ondas periódicas agudas de 1 Hz (FIGURA 1). A RM revelou um sinal ligeiramente elevado no estriado em imagens ponderadas em T2, enquanto que a RM por difusão apresentou um sinal elevado no estriado, áreas corticais da ínsula, lóbulo temporal esquerdo, e a zona entre os lóbulos frontal e parietal bilateralmente. Foi realizado também um imunoensaio proteico 14-3-3 no CSF. E realizou a detecção do anticorpo policlonal ligada a proteína 14-3-3 sendo positiva na amostra do líquido cefalorraquidiano. A paciente foi a óbito quatro meses após o início dos sintomas. (HUANG et al., 2001).

FIGURA 1

EEG com ondas periódicas agudas a 1 Hz (HUANG et al., 2001)

RELATO DE CASO 2

Paciente do sexo masculino, de 59 anos de idade, com histórico de glaucoma, hemocromatose e acidente isquêmico. Possui histórico familiar de morte de dois tios paternos, que faleceram com cerca de 60 anos, em decorrência de uma doença de ordem neurológica, cuja origem, até então, não fora estabelecida. (OLIVEIRA, DIAS, MARQUES, 2021).

O paciente em questão apresentou um quadro de paresia facial e disartria, com início súbito e duração transitória, com melhora depois de alguns dias. Passada uma semana, apresentou sintomas de discalculia (dificuldade em realizar cálculos), disartria, anomia (incapacidade ou dificuldade de nomear objetos e pessoas) e espasmos musculares involuntários no membro superior esquerdo (MSE), sem apresentação de febre. Durante o atendimento médico, foi realizado o exame neurológico que constatou os aspectos de ligeira disartria, paralisia facial central direita, movimentos mioclônicos do MSE e hemiface

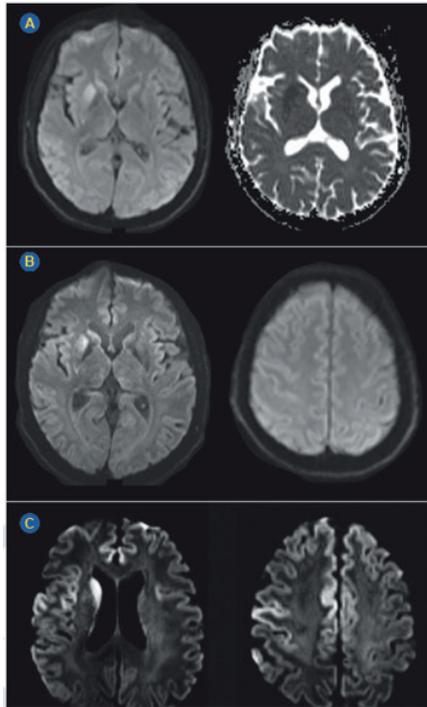
esquerda. (OLIVEIRA, DIAS, MARQUES, 2021).

Foi solicitado, então, a ressonância magnética crânio-encefálica (RM-CE), que a princípio (Fig. 2A) elucidou alterações em T2 e difusão (DWI) nos núcleos caudado e putamen do lado direito, sem comprometimento do núcleo estriado contralateral. Dado o agravamento da sintomatologia, o exame foi repetido depois de 5 dias, constatando adicional hipersinal em difusão do córtex fronto-parieto-cingular medial e pericentral à direita (Fig 2B). (OLIVEIRA, DIAS, MARQUES, 2021).

Ademais, foi feita uma investigação para identificar causas infecciosas, autoimunes e paraneoplásicas, cujo resultado foi negativo. Nesse estudo, foram descartados anticorpos associados a encefalites auto-imunes (NMDA, LGI1, AMPA, GABA, CASPR2), autoimunidade sistémica (ANA, SSA/B, ANCAs, SAF, anti-Tiroideus), bem como Anti-Hu (Anticorpo Anti-Nuclear Neuronal). Foi realizada uma investigação de líquido-cefalorraquidiano (LCR) que apontou proteína TAU elevada (>1700) e proteína 14.3.3 normal. O EEG do paciente apresentou atividade lenta frontotemporal bilateral e parietal direita. (OLIVEIRA, DIAS, MARQUES, 2021).

O quadro clínico do paciente apresentou piora nas duas semanas que procederam, com surgimento de ataxia de marcha, bem como exacerbação da disartria. Foi levantada a hipótese de encefalite autoimune, seguida da administração de metilprednisolona endovenosa, na posologia de 1g por cinco dias, mas não houve melhora dos sintomas. Nos meses que decorreram, o quadro neurológico apresentou declínio progressivo, evoluindo com hemiparesia esquerda, agravamento cognitivo, desorientação temporal, perda de memória recente, disfunção executiva, disfagia e anartria (ausência de articulação verbal). Diante disso, foi feita uma nova RM-CE (FIGURA 2C), que revelou restrição à difusão dos gânglios da base bilateralmente e múltiplas áreas corticais, predominantes no córtex frontal e parietal. Também foi repetido o EEG, que apontou atividade periódica de complexos ponta-onda generalizadas com reatividade à estimulação. (OLIVEIRA, DIAS, MARQUES, 2021).

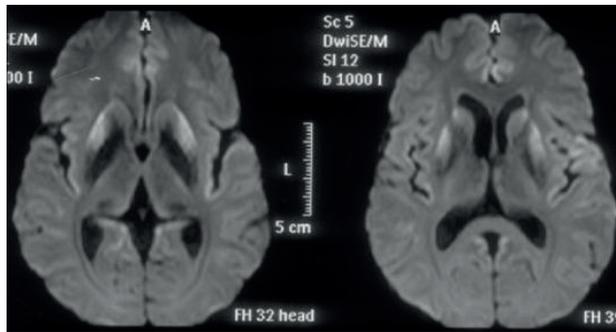
Após 4 meses do início dos sintomas, observou-se a morte do paciente, decorrente da evolução do quadro. Posteriormente a seu falecimento, foi realizada uma análise genética, que foi positiva para a mutação c.598G > A (E200K), a mutação mais comum nos casos da Doença de Creutzfeldt-Jakob familiar (OLIVEIRA, DIAS, MARQUES, 2021).

FIGURA 2

Evolução radiológica. Evolução das lesões com restrição à difusão na RM-CE ao longo do curso da doença. (A) Alteração em T2 e difusão no caudado e putamen direito. Sem envolvimento do estriado contralateral; (B) Restrição à difusão no caudado e putamen direito, com discreto hipersinal em difusão do córtex fronto-parieto-cingular medial e pericentral a direita. (C) Restrição à difusão dos gânglios da base bilateralmente e múltiplas áreas corticais; RM-CE – ressonância magnética crânio-encefálica (OLIVEIRA, DIAS, MARQUES, 2021).

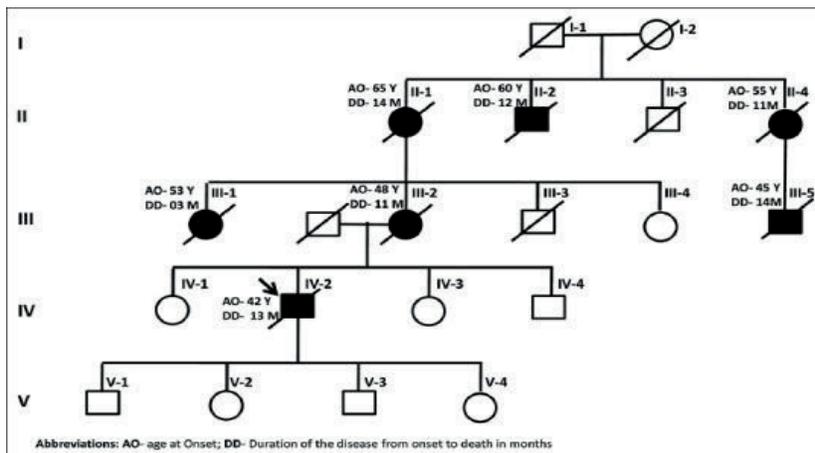
RELATO DE CASO 3

Paciente, sexo masculino, 42 anos. A sintomatologia durante os 6 primeiros meses foram: mudanças comportamentais como esquecimento gradual e falta de interesse nas tarefas do dia a dia, irritabilidade, agitação e dificuldade para andar. Nos meses seguintes as mudanças ficaram mais intensas, onde os familiares começaram a notar os sintomas principalmente a dificuldade ao caminhar e movimentos semelhantes a choques nos braços e nas pernas. (SAWAL et al., 2019).

Durante o exame físico ele estava consciente e o exame de função mental superior mostrou que a atenção, memória recente e execução de funções estavam comprometidas. Também tinha sinais de disfunção bulbar e cerebelar (voz úmida e ataxia de marcha). Além disso, apresentava mioclonias multifocais. (SAWAL et al., 2019).

FIGURA 3

A ressonância magnética indicou hiperintensidade simétricas bilaterais nos núcleos caudados e nos córtices insulares. Seu EEG mostrou uma lentificação generalizada (SAWAL et al., 2019).

Seu hemograma, teste de função hepática, renal, tireoide, níveis séricos de vitamina B12, e LCR (estudos do líquido cefalorraquidiano) estavam dentro da normalidade. Também foram colhidas amostras de sangue do irmão mais novo do paciente e de seu filho e foi encontrada a mutação D178N no gene PRNP em ambos (assim como no paciente em questão). Isso indica o polimorfismo no aminoácido 129, ou seja, mesmo que o irmão e o filho sejam assintomáticos eles também possuem a mutação. Após 13 meses do início dos sintomas o paciente veio a óbito. (SAWAL et al., 2019).

FIGURA 4

É possível observar na imagem acima que representa a linhagem familiar do paciente do caso, sendo ele o IV-2, que membros da sua família por parte de mãe possuíam o gene assim como ele e por isso estão marcados em preto na imagem com suas respectivas idades e a quantidade de meses que eles sobreviveram desde o início dos primeiros sintomas. Como seu irmão mais novo e seu filho ainda são assintomáticos eles não estão marcados em preto nessa imagem, isso pode ser por causa da idade de ambos onde o irmão possui 32 anos e o filho 17 anos, e a doença começa a se manifestar geralmente a partir dos 40 anos (SAWAL et al., 2019).

REFERÊNCIA

1. HUANG, Nancy et al. **Familial Creutzfeldt-Jakob disease associated with a point mutation at codon 210 of the prion protein gene**. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 59, p. 932-935, 2001.

2. OLIVEIRA, Renato; DIAS, Marta; MARQUES, Inês Brás. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: Apresentação Atípica de uma Doença Muito Rara**. Acta Medica Portuguesa, v. 34, n. 9, 2021.

3. SAWAL, Nishit et al. **Familial Creutzfeldt–Jakob disease: the first reported kindred from South-East Asia**. Annals of Indian Academy of Neurology, v. 22, n. 2, p. 225, 2019.

INSÔNIA FAMILIAR FATAL

Data de aceite: 02/09/2023

Helena Lino Agostini
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0006-0998-7309

Jéssica de Cássia Santos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-0370-3786

Mariane Casimiro Ferreira
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0004-9277-9230

Gérsika Bitencourt Santos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-0849-2786

INTRODUÇÃO

A insônia familiar fatal (IFF) é uma doença extremamente rara que tem como efeitos perda de sono progressiva, distúrbios motores e cognitivos, disfunção endócrina, taquicardia, hiperidrose e hipertensão. Essa patologia neurodegenerativa é autossômica dominante que decorre de uma mutação no códon 178 (D178N) do gene da proteína príon (PRPN) acompanhada pela presença de uma metionina no sítio polimórfico do códon 129 no alelo mutado, é incurável e tem sobrevida média de 18 meses. (KHAN e BOLLU, 2021).

Em humanos, o PRPN está localizado no braço curto do cromossomo 20 e a proteína príon (PrPc) é normalmente sintetizada no interior das células. A PrPc é uma glicoproteína ancorada por glicosilfosfatidilinositol na superfície da membrana celular da maioria das células do sistema nervoso central (SNC), onde influencia em diversos processos celulares. (FIORINO, 1996).

Uma mutação no gene que codifica essa proteína pode originar uma isoforma patogênica chamada de scrapie (PrPSc), que resulta nas formas genéticas de Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis. A PrPc e a PrPSc são

iguais em sua estrutura primária de aminoácidos, mas diferem em sua conformação espacial e essa conformação faz com que a scrapie seja relativamente insolúvel, propensa à formação de depósitos proteicos e resistente à proteinase K. (PARCHI et al., 1998).

A isoforma resistente à proteinase K, no caso da insônia familiar fatal, é altamente glicosilada e encontrada em menor quantidade se comparada com outras doenças priônicas humanas. (LLORENS et al., 2017).

A IFF afeta seletivamente os núcleos talâmicos dorsomedial e anteroventral e o núcleo olivar inferior do tronco encefálico, enquanto áreas corticais como o cingulado, frontal, e os córtex parietais são afetados apenas nos estágios finais. A neuropatologia é caracterizada principalmente por gliose talâmica e perda neuronal. (CORTELLI et al., 2006).

O relato mais antigo da doença é de 1765 quando um senhor italiano apresentou sintomas sugestivos de insônia familiar fatal. No entanto, a doença foi de fato descrita em 1986 por Elio Lugaresi entre outros pesquisadores, com estudos subsequentes. (KHAN e BOLLU, 2021; LUGARESI et al., 1998).

ETIOLOGIA

A causa da insônia familiar fatal é uma mutação autossômica dominante que acontece no códon 178 do gene da proteína príon (PRNP), acompanhada pela presença de uma metionina no códon 129. Esse gene está localizado no braço curto do cromossomo 20 na posição p13, responsável por produzir a proteína priônica (PrPC). Uma doença familiar é a Creutzfeldt-Jakob, em que ocorre a mesma mutação, porém, com a valina presente na posição 129 do alelo mutado, sendo responsável por um fenótipo diferente. (KHAN e BOLLU, 2021).

O alelo mutante no códon 129 determina as características fenotípicas principais da insônia familiar fatal e da doença de Creutzfeldt-Jakob, já o alelo normal determina a duração de cada uma delas. É notado que a maioria dos pacientes homozigotos de IFF, geralmente, possuem a doença por um período de tempo menor, apresentam insônia mais grave e a histopatologia mais restrita ao tálamo. (PARCHI et al., 1998).

As isoformas da proteína diferem tanto na glicosilação quanto na suscetibilidade à protease, o que faz com que haja diferenças na neuropatologia e na apresentação clínica das duas doenças. Além disso, o início de cada uma delas depende da quantidade crítica de conversão de PrPC em proteína príon defeituosa. (FIORINO, 1996).

A insônia familiar fatal vem em consequência da substituição do ácido aspártico normal por asparagina, sendo que a variação mais agressiva da doença tem metionina no alelo não mutado em comparação com quando tem valina. (KHAN e BOLLU, 2021).

A quantidade de PrPres na IFF é menor do que nas outras doenças priônicas

humanas. Na região do tálamo e nas zonas olivares inferiores a quantidade é escassa ou ausente, já nas áreas corticais há pequenos depósitos granulares e deposição sináptica de PrPres. (LLORENS et al., 2017).

O haplótipo D178N-129M associado à IFF tem envolvimento proeminente do tálamo e núcleos olivares e o envolvimento cortical acontece com o aumento da duração da doença por mais de um ano. O polimorfismo do códon 129 influencia o fenótipo da doença por conta da proporção relativa de isoforma glicosilada e não glicosilada. A quantidade de isoforma altamente glicosilada é ressaltante na insônia familiar fatal e a neuropatologia da doença é caracterizada, principalmente, por gliose talâmica e perda neuronal. (CORTELLI et al., 2006).

A deposição da isoforma patogênica da proteína príon na insônia familiar fatal é fortemente influenciada pela duração da doença. Aqueles que possuem a doença por 7 a 8 meses apresentam PrPres em quantidades significativas em áreas límbicas (córtex entorrinal ou giro do cíngulo) e em estruturas subcorticais (tálamo, hipotálamo e tronco cerebral). Com o aumento da duração, a isoforma torna-se, progressivamente, mais detectável no neocórtex cerebral e em maiores quantidades no córtex cerebral do que nas regiões subcorticais. Ademais, há correlação entre a quantidade de PrPres e a presença e gravidade de degeneração espongiforme. (FIORINO, 1996).

As principais consequências da IFF são perda neuronal acentuada e gliose astrocítica, alteração espongiforme e ativação microglial. A intensidade e a distribuição das lesões dependem em grande parte da duração da doença e do polimorfismo do códon 129. A patologia variável em pacientes que apresentam a doença resulta de diferenças regionais no tempo e taxa de acumulação da proteína e na vulnerabilidade neuronal a ela. Outrossim, as características clínicas da doença, em parte, podem ser causadas por um dano sináptico mais difuso produzido pelas isoformas patogênicas. (PARCHI et al., 1998).

EPIDEMIOLOGIA

No geral, doenças genéticas de príons são muito raras e por ano ocorrem de 1 a 1,5 novos casos de doenças genéticas e não genéticas por príons por um milhão de pessoas. As formas genéticas da doença são minoria, constituindo apenas 10% do total de casos. (KHAN e BOLLU, 2021).

A insônia familiar fatal é extremamente rara e sua mutação é encontrada, somente, em cerca de 50 famílias em todo o mundo. Os pacientes apresentam IFF mais comumente entre 20 e 61 anos de idade e afetam igualmente homens e mulheres. Raramente, os sintomas clínicos são detectados em pessoas mais jovens. (KHAN e BOLLU, 2021).

O curso da doença pode durar de 7 a 36 meses, com sobrevida média de 18 meses.

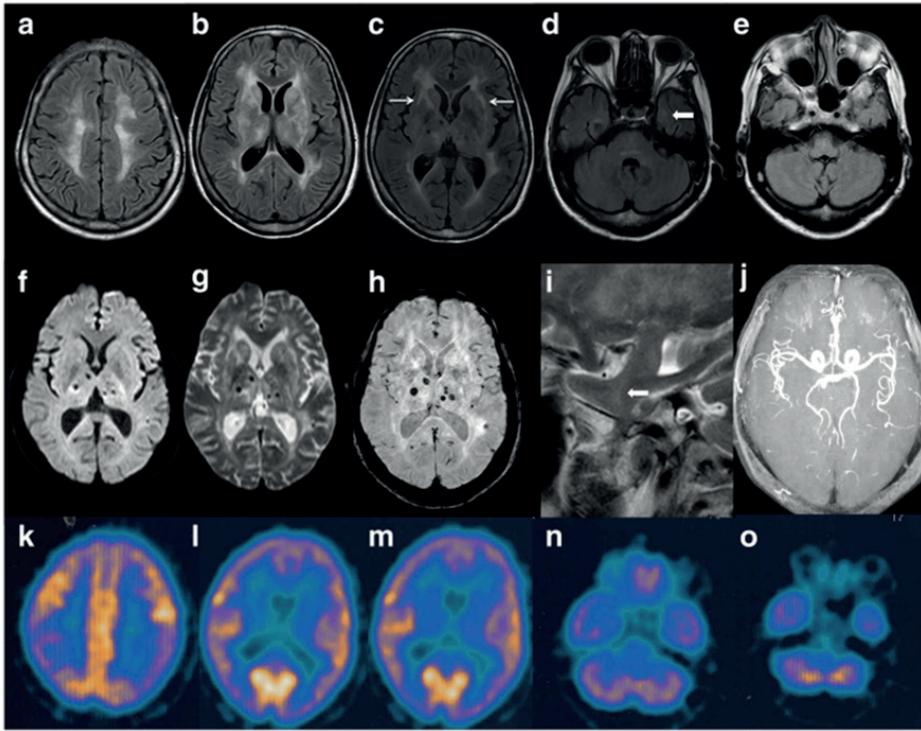
Sendo que, os pacientes com mutação homozigótica (Met-Met) possuem um tempo médio de sobrevida menor do que os pacientes heterozigotos (Met-Val), sendo de duas a três vezes maior a duração da doença. (KHAN e BOLLU, 2021).

A China apresenta o maior número absoluto de casos da insônia familiar fatal (>25 famílias) e a Alemanha e Espanha as maiores prevalências em relação à sua população. (LUSTOSA et al., 2021).

CARACTERIZAÇÃO

A Insônia Familiar Fatal (IFF), é uma doença rara que pertence às Encefalopatias Espongiformes Transmissíveis (EET), sendo hereditária autossômica dominante, causada por mutação no códon 178 (D178N) do gene da proteína priônica (PRPN), assim, ocorre a substituição do aspartato (D) pela asparagina (N). Sabe-se, que essa mutação está acoplada a presença de uma metionina cis no códon 129 do alelo normal e pode codificar metionina (Met) e também valina (Val), consequentemente a formação de dois genótipos diferentes para a IFF: homozigoto para metionina (Met-Met) ou heterozigoto (Met-Val), a primeira manifestação é mais agressiva com menor tempo médio de sobrevivência. (MACHADO, DA SILVA MIRANDA e DANTAS, 2020; TAKEUCHI et al., 2019)

A doença é marcada por degeneração talâmica e atrofia das regiões dorsomedial e anteroventral. Há deposição também de príon celular anormal (PrPSC) nos núcleos olivares inferiores do tronco cerebral, além de gliose no mesencéfalo e na substância cinzenta hipotalâmica. (LUSTOSA et al., 2021).

FIGURA 1

Achados de imagem craniana. **a-j** A ressonância magnética com sinais de anormalidade em área subcortical frontoparietal bilateral; região periventricular do ventrículo lateral; gânglios da base e tálamo dorsal. As cápsulas bilaterais **(c)** e polo temporal esquerdo **(d)** e **(i)** foram afetados com indicados na imagem por setas. **(h)** Imagem Ponderada em Suscetibilidade (SWI) revelou múltiplos depósitos de hemossiderina ou pequenas lesões hemorrágicas em gânglios da base bilaterais, tálamo dorsal e lobo parietal direito; **(J)**, A angiorressonância de crânio indicou a redução dos ramos distais das artérias cerebrais. **k-o**, PET/CT com 18 Fluoro-desoxi-glicose mostrou redução do metabolismo da glicose nos lobos bilaterais, gânglios da base e tálamo (LADOGANA e KOVACS, 2018).

A manifestação clínica é a síndrome Agrypnia Excitata (AE), ela não é exclusiva da IFF, e apresenta insônia grave, estado de hiperativação simpática motora e autonômica. Além de ser marcada por um quadro peculiar de estupor onírico obtido pela desestruturação fisiológica do sono. (BALDELLI e PROVINI, 2019).

ALTERAÇÕES

Na IFF, ocorre a desregulação do sistema autônomo, assim não há equilíbrio entre as atividades simpáticas e parassimpáticas. Nessa situação, tem uma prevalência simpática, descrita como disautonomia presente em 80% dos casos relatados na literatura. (GOMES et al., 2021).

No sistema cardiovascular, a pressão arterial e a frequência cardíaca são elevadas. No entanto, é visto uma queda noturna da pressão arterial. Os níveis de cortisol demonstram

aumento, noradrenalina e epinefrina têm elevação em seus níveis caracterizando taquicardia noturna. Observa-se, anormalidades de secreção circadiana de somatotropina e prolactina, consequentemente afeta o ciclo menstrual. Soma-se, redução da melatonina. (JÜRGENS-WEMHEUER, WREDE e SCHULZ-SCHAEFFER, 2021).

Sabe-se, que pacientes apresentam aumento da temperatura corporal, hiperestimulação das glândulas sudoríparas, salivação, lacrimejamento excessivo. Há relatos de diminuição da motilidade intestinal, causa de constipação, embora alguns pacientes apresentem diarreia. (LU et al., 2017).

SINTOMAS

Os sintomas da IFF englobam distúrbios do sono, alterações neurológicas autonômicas, como por exemplo na movimentação ocular e na marcha, também apresenta sinais piramidais, mioclonias e comprometimento cognitivo. (TAKEUCHI et al., 2019).

Pacientes apresentam dificuldade em adormecer, despertar precoce, consequentemente parecem sonolentos durante o dia e apáticos. Normalmente, desenvolvem hipertensão e leve pirexia noturna. Outras queixas são sudorese, salivação, desequilíbrio, sinais de envolvimento piramidal e sinais de Babinski aparecem em estágios posteriores da doença. (LUSTOSA et al., 2021; MACHADO, DA SILVA MIRANDA e DANTAS, 2020).

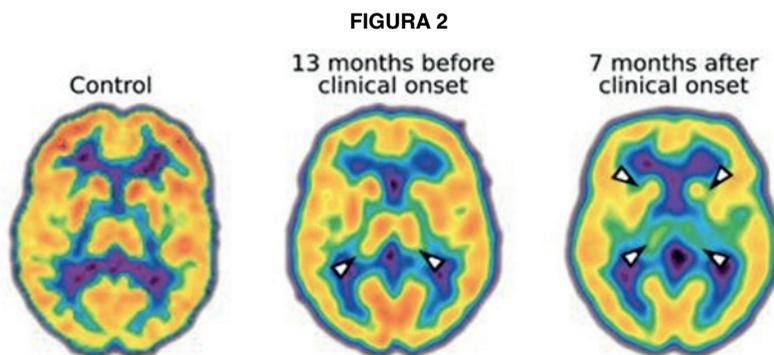
DIAGNÓSTICO

Apesar de a Insônia Familiar Fatal (IFF) ser uma doença em si, ela possui diagnóstico parecido com as outras doenças genéticas priônicas. Os indivíduos possuem características semelhantes nos achados clínicos, laboratoriais e de imagem, e também na história familiar. Clinicamente falando, se trata de uma síndrome neurodegenerativa progressiva com acelerada evolução das manifestações, refletindo o envolvimento de várias estruturas neuroanatômicas. Normalmente, é uma demência em conjunto com outros sinais, tais como envolvimento extrapiramidal e piramidal, ataxia e mioclonia, que evoluem em alguns meses ou, excepcionalmente, anos. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

A IFF se inicia como uma insônia grave e sem tratamento, ao passo em que apresenta disautonomias, como taquicardia, hipertensão, hiperidrose e hipertermia, devido à hiperatividade simpática (ARAÚJO e OLIVEIRA, 1998). Com o desenvolvimento desse quadro, em semanas ou meses o paciente começa a apresentar distúrbios motores, tais como ataxia, mioclonia, já mencionados anteriormente, e disfagia (ARAÚJO e OLIVEIRA, 1998), os quais são responsáveis, entre outras consequências, pela perda de peso (ZERR e SCHMITZ, 2021). Além disso, manifesta distúrbios comportamentais e cognitivos. A

doença agrava-se com a persistência dos sintomas em conjunto com o estado confusional. Geralmente quando o paciente possui a doença que se desenvolve de forma rápida, o mesmo morre por falência respiratória, já nos casos em que a doença evolui mais lentamente, a morte advém de complicações pulmonares, não sendo isso via de regra. (ARAÚJO e OLIVEIRA, 1998).

Com relação aos achados laboratoriais é possível identificar pela análise do fluido cérebro espinhal altos níveis das proteínas 14-3-3 e tau. Quanto aos exames de imagem, a ressonância magnética geralmente não apresenta anormalidades para os pacientes com IFF, mas é possível – como evidenciado em FIGURA 1 –, no entanto, a tomografia por emissão de pósitrons (PET - sigla em inglês para positron emission tomography) com o marcador Fluordesoxiglicose (FDG) pode ajudar para o diagnóstico da doença (FIGURA 3). Por fim, no que diz respeito ao histórico familiar, a doença possui herança autossômica dominante, isto é, quando a família possui vários membros afetados em gerações sucessivas ou somente um membro afetado. É importante ressaltar que o diagnóstico não é excluído quando não há história familiar conhecida. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

FIGURA 2

Estudos longitudinais de FDG-PET no paciente. Antes do início clínico, o metabolismo da glicose no tálamo é menor do que nos controles (setas). No seguimento de 7 meses após o início da doença, há uma diminuição metabólica adicional do tálamo e envolvimento dos gânglios da base (setas). (CORTELLI et al., 2006).

O diagnóstico da doença é estabelecido em um indivíduo probando (primeiro membro da família afetado, ou seja, o indivíduo que será estudado) que possui os achados sugestivos colocados acima, sendo ele heterozigoto para a variante patogênica PRNP detectada através de testes genéticos moleculares (LADOGANA e KOVACS, 2018). É necessário ressaltar que quando essa variante tem significado incerto, o diagnóstico não é determinado ou descartado. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

Os testes genéticos moleculares podem compreender uma associação de testes

específicos para genes, ou seja, teste de gene único e painel multigênico, e testes genômicos abrangentes, como sequenciamento de exoma ou de genoma. Enquanto que os genômicos não requerem que o médico determine os genes envolvidos, os testes específicos exigem essa determinação. Indivíduos com achados diferentes dos sugestivos mencionados são mais prováveis de serem diagnosticados através dos testes específicos, em contrapartida aqueles aos quais não foi considerado o diagnóstico de doença priônica são mais prováveis de serem diagnosticados por meio dos testes genômicos abrangentes. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

TRATAMENTO

O tratamento consiste no tratamento dos sintomas, pois não há disponível um tratamento específico para a causa subjacente da doença. O que existem são estudos e pesquisas clínicas controladas. Uma delas é com o uso da doxiciclina no início da doença, indicando uma desaceleração da progressão da mesma (VARGES et al., 2017). Sendo assim, recomenda-se que o indivíduo seja acompanhado periodicamente, devido à acelerada progressão da doença, por uma equipe multidisciplinar que contenha, entre outros especialistas, neurologistas, médicos terapeutas, psiquiatras, fonoaudiólogos e terapeutas ocupacionais. (KHAN e BOLLU, 2021; ZERR e SCHMITZ, 2021).

Tratamentos para os sintomas (ZERR e SCHMITZ, 2021):

- Para manifestações psiquiátricas, bem como psicose ou depressão, tratamento antidepressivo ou neuroléptico;
- No caso dos ataques mioclônicos, o clonazepam responde positivamente ao tratamento;
- Para a rigidez muscular pode ser necessário dopamina ou drogas dopaminérgicas;
- Medicação antiespástica regular pode responder bem ao tratamento da espasticidade;
- Terapia ocupacional para a adaptação domiciliar no sentido de melhorar a segurança e atividades do cotidiano;
- Para prevenir contraturas, alongamentos e/ou exercícios com fisioterapeutas são indicados, além de dispositivos médicos duráveis para o posicionamento e/ou mobilidade;
- No quesito alimentação, recomenda-se uma abordagem realizada por nutricionistas e fonoaudiólogos;
- E para a comunicação, um acompanhamento com fonoaudiólogos, incluindo meios alternativos de comunicação.

Após o diagnóstico do paciente e avaliação da extensão da doença, algumas medidas de suporte precoces devem ser tomadas devido à progressão rápida e o tempo de sobrevida curto do indivíduo. Dentre elas destacam: Alimentação por meio de uma sonda gástrica para redução do risco de aspiração e também para nutrição; Avaliar a necessidade de assistência para incontinência urinária e intestinal; Para as atividades do dia-a-dia e mobilidade, é importante fisioterapia e terapia ocupacional; Prestar atenção nas manifestações psiquiátricas da doença; Avaliar junto à um profissional da saúde de forma a determinar se o paciente necessita de assistência 24 horas/dia de alguma área específica, e também as formas de apoio ao cuidador, como por exemplo o uso de recursos comunitários e organizações de apoio; Por fim, de modo a auxiliar nas tomadas de decisões tanto médicas como pessoais, é importante a consulta com um profissional da área da genética habilitado para esclarecer o indivíduo e a família sobre os pontos importantes da doença priônica genética, mais especificamente no caso da IFF. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

PREVENÇÃO

Por se tratar de uma doença rara que não tem cura, a única forma possível de evitá-la é por meio de teste genético pré-implantação, antes da gravidez. Para isso, é importante ter um aconselhamento genético com profissionais habilitados para tal, de forma a avaliar o risco genético a partir do histórico familiar e realização de testes genéticos para conhecimento do status genético dos membros da família. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

Com relação ao aconselhamento genético, é possível realizar testes preditivos em indivíduos assintomáticos que possuem risco, ou seja, quando algum familiar afetado tenha sido identificado com a variante patogênica do PRNP, discutindo-se antes as potenciais consequências e limitações desses testes. Para menores de 18 anos assintomáticos que possuem risco, esse teste é considerado inadequado por negar a autonomia da criança, visto que a doença tem início na fase adulta, e o tratamento não tem efeito positivo na morbidade e mortalidade da mesma, portanto não seria benéfico. Já em uma família que possui um diagnóstico estabelecido da doença, o teste é imprescindível para indivíduos sintomáticos de todas as idades. (ZERR e SCHMITZ, 2021).

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, Abelardo de Queiroz-Campos; OLIVEIRA, André Luiz dos A. **Doenças por Prions**. Revista Neurociências, v. 6, n. 1, p. 33-46, 1998.

2. BALDELLI, Luca; PROVINI, Federica. **Fatal familial insomnia and agrypnia excitata: autonomic dysfunctions and pathophysiological implications**. Autonomic Neuroscience, v. 218, p. 68-86, 2019.

3. CORTELLI, Pietro et al. **Pre-symptomatic diagnosis in fatal familial insomnia: serial neurophysiological and 18FDG-PET studies**. Brain, v. 129, p. 668-675, 2006.

4. FIORINO, Anthony S. **Sleep, genes and death: fatal familial insomnia**. Brain research reviews, v. 22, n. 3, p. 258-264, 1996.

5. GOMES, Mariana Vaz et al. **O desafio anestésico de uma doente com demência-um caso de insónia familiar fatal**. Revista da Sociedade Portuguesa de Anestesiologia, v. 30, n. 4, 2021.

6. JÜRGENS-WEMHEUER, Wiebke; WREDE, Arne; SCHULZ-SCHAEFFER, Walter. **Defining the Prion Type of Fatal Familial Insomnia**. Pathogens, v. 10, n. 10, p. 1293, 2021.

7. KHAN, Zalan; BOLLU, Pradeep C. **Fatal Familial Insomnia**. StatPearls Publishing, 2021.

8. LADOGANA, Anna; KOVACS, Gabor G. **Genetic Creutzfeldt-Jakob disease**. Handbook of Clinical Neurology, v. 153, p. 219-242, 2018.

9. LUGARESI, Elio et al. **The pathophysiology of fatal familial insomnia**. Brain Pathology, v. 8, n. 3, p. 521-526, 1998.

10. LLORENS, Franc et al. **Fatal familial insomnia: Clinical aspects and molecular alterations**. Current neurology and neuroscience reports, v. 17, n. 4, p. 1-7, 2017.

11. LUSTOSA, Natalia Giffoni et al. **Índice de prevalência e principais manifestações clínicas iniciais da insônia familiar fatal**. Research, Society and Development, v. 10, n. 14, p. e168101421719-e168101421719, 2021.

12. LU, Tingting et al. **Fatal familial insomnia with abnormal signals on routine MRI: a case report and literature review**. BMC neurology, v. 17, n. 1, p. 1-6, 2017.

13. MACHADO, Ruri Miranda; DA SILVA MIRANDA, Andreina; DANTAS, Bruna Braga. **Análise Bibliográfica Proteína Príon e Encefalopatias Transmissíveis**. Revista de Ciências da Saúde Nova Esperança, v. 18, n. 2, p. 88-97, 2020.

14. PARCHI, Piero et al. **Molecular pathology of fatal familial insomnia**. Brain Pathology, v. 8, n. 3, p. 539-548, 1998.

15. TAKEUCHI, Atsuko et al. **Two distinct prions in fatal familial insomnia and its sporadic form**. Brain communications, v. 1, n. 1, p. fcz045, 2019.

16. VARGES, Daniela et al. **Doxycycline in early CJD: a double-blinded randomised phase II and observational study**. Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, v. 88, p. 119-125, 2017.

17. ZERR, Inga; SCHMITZ, Matthias. **Genetic Prion Disease**. Gene Reviews, 2021.

CAPÍTULO 10

RELATO DE CASO: INSÔNIA FAMILIAR FATAL

Data de aceite: 02/09/2023

Renata Silva Diniz
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0001-9919-5669

Luiza D'Ottaviano Cobos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3617-8495

Ana Elisa Molina David
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-0807-9975

Gérsika Bitencourt Santos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-0849-2786

INTRODUÇÃO

Dentre as doenças priônicas temos a insônia familiar (IFF), que é um tipo raro de herança autossômica dominante decorrente da mutação no gene da proteína PRioN (PRNP), ou em poucos casos uma mutação não herdada. A sintomatologia é ampla e pode se manifestar com distúrbios do sono e inevitavelmente para morte. A encefalopatia de Hashimoto (HE) é uma encefalopatia causada por anticorpos antitireoperoxidade (TPO) ou7 antitireoglobulina (Tg). Ambas as doenças possuem apresentações clinicas distintas e o relato em questão aborda o caso de um paciente com IFF com quadro clínico inicial parecido com HE, o qual teve melhora parcial com uso de corticoides. (STEVENS et al., 2018).

RELATO DE CASO 1:

Uma paciente do sexo feminino com aproximadamente 50 anos procurou o serviço de saúde com confusão mental, alucinações, tremor nas mãos e espasmos irregulares nas pernas. Em seus antecedentes a mulher tinha hipotireoidismo e mielite transversa cervical de etiologia não conhecida. A mesmas possuía história familiar para FFI, por parte dos parentes maternos, incluindo

sua mãe. Ela já havia feito exames duas décadas antes do aparecimento dos sintomas devido seu histórico familiar e teve resultados supostamente negativos para os testes genéticos. (STEVENS et al., 2018).

Os sintomas iniciaram 3 meses antes da sua admissão, os tremores nas mãos e espasmos nas pernas pioram ao longo dos meses e pôr fim a mesma ficou “inquieta”. Somado aos sintomas citados a paciente apresentou perda auditiva bilateral e foi não encontrou causa definida, além disso, adquiriu dificuldade para andar, piora da confusão, das alucinações visuais e auditivas, e agitação noturna. Por fim a fadiga e sonolência diurna foram atribuídos à falta de sono à noite decorrente das alucinações e distúrbio comportamental do sono devido ao movimento rápido dos olhos. E por último apresentou “congelamento” das mãos e pernas. (STEVENS et al., 2018).

Ao exame neurológico se apresentou com linguagem e nervos cranianos normais, contudo se mostrava incapaz de recordas fatos sobre sua vida e recordava com dificuldade seus sintomas. A paciente mantinha um diálogo com dificuldade, teve redução da força e de reflexos. Apresentava tremor postural de mão de alta frequência e baixa amplitude bilateral sem dismetria ou ataxia, andava com marcha estreita e arrastada. (STEVENS et al., 2018).

No hospital mantiveram o uso da oxcarbamazepina e duloxetina que alivia a dor neuropática. No exame de entrada o sódio era de 133, toxicológico da urina e o nível de álcool foram negativos. A paciente estava febril 38,5°C e foi administrado ceftriaxona empírica, contudo, suas culturas foram negativas. A ressonância magnética cerebral era normal, o resultado da punção lombar mostrou níveis normais de glóbulos brancos, vermelhos, glicose e proteína. Hormônio estimulante da tireoide normal e HIV negativo. Anticorpos antinucleares positivos com títulos de 1:160, e em outros laboratórios os resultados foram normais. Os anticorpos anti-TPO e anticorpos anti-Tg estavam elevados em 459 e 180 respectivamente. A eletroencefalografia (EEG) feita durante 4 dias mostrou-se normal, a mioclonia de membros inferiores e as alucinações foram captadas, contudo sem atividade epileptiforme relacionada. Os sintomas continuaram progredindo e alguns exames foram repetidos, contudo viram normais, testou a paciente para alguns vírus como vírus Epstein-Barr, vírus Varicella zoster, vírus Herpes Simplex, Laboratório de Pesquisa de Doenças Venéreas, Vírus do Nilo Ocidental e anticorpos de Lyme. Apresentou proteína 14-3-3 do liquor elevada com valor de 6,5 (valor de referência <2), foi feito exame para genético para PRNP o qual foi enviado para um laboratório especializado. (STEVENS et al., 2018).

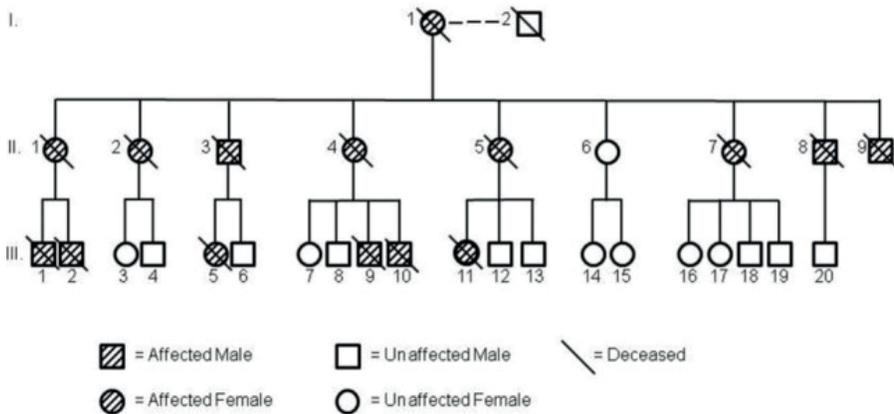
TRATAMENTO

Dado que a paciente apresentou níveis elevados dos anticorpos anti-TPO e anticorpos anti-Tg e teste genético prévio negativo para FFI relatado e descartado outros diagnósticos diferenciais, a paciente foi diagnosticada com EH. Iniciou o tratamento com 1g de metilprednisolona intravenosa todos os dias por 5 dias, e posteriormente passou para 60 mg de prednisona diários que seriam desmamados ao longo de 6 meses. (STEVENS et al., 2018)

Em sua internação, a insônia continuou a piorar de forma drástica, tendo um pequeno alivio com o uso de melatonina, quetiapina e trazadona. A mesma teve pequena melhora da função cognitiva e dos tremores e recebeu alta. (STEVENS et al., 2018).

ACOMPANHAMENTO

Os exames genéticos ficam prontos após sua alta com resultados positivos para a variante heterozigótica no gene PRNP, NM 000311.3: c 532G>A (p.Asp178Asn), também chamado de D178N, uma mutação no códon 178 que causa a substituição da asparagina para um ácido aspártico. A principal proteína priónica humana é codificada pelo gene PRNP e é expressa no sistema nervoso. As alterações genéticas no gene PRNP são relacionadas a angiopatia amiloide cerebral, doença de Gerstmann-Straussler, doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), doença de Huntington-like 1, FFI e doença priônica. A variante p.Asp178Asn é bem documentada e positiva em famílias com FFI e CJD. O laboratório considerou a variante patogênica e relacionada com a história familiar e sintomatologia da paciente que foi novamente diagnosticada FFI. (STEVENS et al., 2018).

FIGURA 1

Árvore genealógica. O número 11 mostra a paciente. Uma variante heterozigótica do gene da proteína PRioN (PRNP), NM 000311.3 c532G>A (p.Asp178Asn), foi encontrada, a mesma é localizada na proteína PRNP/Doppel, domínio beta-ribbon e nbao foi relata no conjunto de dados (com > 60 000 paciente sem a doença grave na infância). Foi encontrada a variante (p.Asp178Asn) e a variante p.Met129 do tipo selvagem co-segregam com insônia família fatal, enquanto as variantes (p.Asp178Asn) e p.Met129Val co-segragam com doença de Creutzfeldt-Jakob. (STEVENS et al., 2018).

Um mês após a alta os resultados foram discutidos e apesar da pequena melhora com o uso dos corticoides, eles foram reduzidos, visto que seus sintomas eram deviso a FFI e não a HE. Assim, a paciente continuou apresentam piora do quando e ela faleceu 6 meses após a apresentação inicial. (STEVENS et al., 2018).

DISCUSSÃO

A sintomatologia inicial de confusão, alucinações e tremores associados aos anticorpos anti-TPO e anti-Tg elevados e ao teste genético prévio supostamente negativo para FFI, levou ao diagnóstico de HE. Além disso, inicialmente a paciente apresentou melhora com o tratamento para HE feito com corticoides em conjunto com o uso de melatonina, quetiapina e trazodona. Contudo a sintomatologia também era compatível com a FFI, e em sua última análise genética o teste para o gene PRNP foi positivo para a variante D178N e levou ao diagnostico final de FFI (com variante p.Met129 do tipo selvagem, que pode co-segregar com FFI). (STEVENS et al., 2018).

Os sintomas comuns no início da FFI são manifestações psicológicas como ansiedade, nervosismo, depressão e apatia, associados a ataxia de marcha e insônia, já a EH inicialmente leva o paciente a um comportamento cognitivo alterado, afasia transitória e tremor. Estudos prévios mostram que a apresentação inicial da paciente relatada não seria incomum para EH, com confusão, tremor e distúrbios de marcha. Contudo, os estudos

das doenças priônicas mostram que há uma grande variabilidade nos sintomas iniciais da doença. (STEVENS et al., 2018).

No tratamento feito com corticoide para o diagnostico alternativo de EH, foi observado que houve melhora inicial do quadro, contudo, não há outros estudos dos efeitos dos corticoides para pacientes com FFI e seu papel está sob investigação. (STEVENS et al., 2018).

RELATO DE CASO 2:

Paciente do sexo feminino, 58 anos, hospitalizada em outubro de 2014 por comportamento anormal associado a distúrbios de sono. Paciente relata apresentar alterações no padrão de sono, com redução do tempo dormido e despertar precoce desde a metade de 2013, em associação à alterações comportamentais como apatia, tremor postural em ambas as mãos e roncos durante o sono, notados por parentes desde maio de 2014. Em agosto de 2014 a paciente apresentava vocalizações e conversas inconscientes, movimentação de membros em grande amplitude e estridores laríngeos durante a inspiração no sono. Havia noites que a paciente não dormia. Durante o dia, comportamentos peculiares oníricos, como devaneios e delírios, foram percebidos, associado a presença periódica de amnésia global transitória (AGT ou TGA), que durava em torno de 6 horas. Sua sintomatologia era incapacitante, a impedindo de realizar tarefas domésticas, entretanto ainda reconhecia todos de sua família e se lembrava de memórias a longo prazo, com relativa deterioração de memórias a curto prazo. Urosquese (retenção de urina) e constipação associada a hiperidrose se mostraram presentes desde setembro. Paciente hipertensa por mais de 5 anos, nega uso de medicação desde março de 2014, 7 meses antes de ser hospitalizada. (LU et al., 2017).

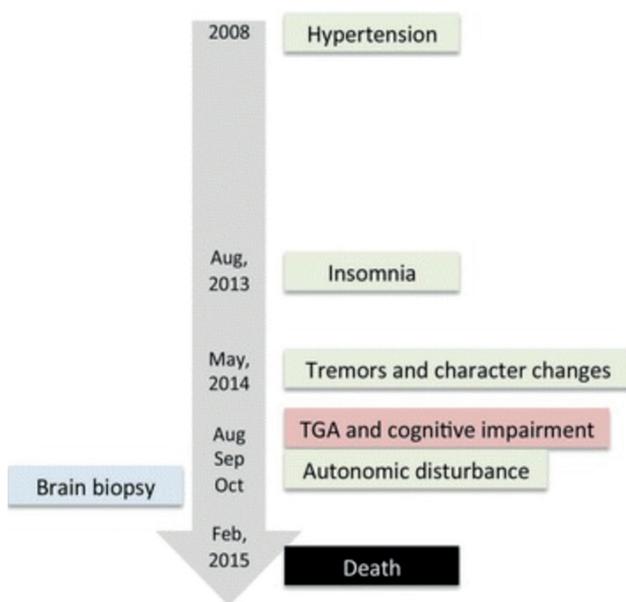
Durante a admissão, paciente se encontrava consciente porém com déficits de orientação tempo-espaço importantes, assim como déficits de memórias recentes e dificuldades matemáticas. Ao exame físico, foi identificado uma paralisia bulbar moderada, hipertônus muscular associado a força muscular normal em todos os membros e estabilidade e precisão em movimentos coordenados prejudicados. Seus tendões se encontravam hiperreflexivos com exceção do reflexo do tornozelo; reflexos patológicos estavam positivos em ambos os lados. (LU et al., 2017).

À testagem de líquido cefalorraquidiano (LCR), foi evidenciado uma concentração de proteínas levemente elevada; ao eletroencefalograma (EEG), não foram identificadas alterações significativas. Ao realizar ressonância magnética (RM), foi identificado bilateralmente sinais anormais difusos em áreas subcorticais frontoparietais, em região paraventricular lateral, em gânglios da base e na região dorsal do tálamo com envolvimento

da cápsula externa e do polo temporal, juntamente com malária no semiovale centrum à direita. As lesões mostraram leves hipersinais em DWI (diffusion-weighted imaging) e hiposinais em ADC (apparent diffusion coefficient). Já em SWI (susceptibility-weighted imaging), foi evidenciado diversos depósitos de hemossiderina ou lesões hemorrágicas mínimas, bilateralmente, nos gânglios da base, região dorsal do tálamo e no lobo parietal direito. Para o diagnóstico complementar, foi realizada uma biópsia cerebral guiada através de uma tomografia computadorizada (TC) estereotáxica para coleta de tecido no núcleo caudado direito. (LU et al., 2017).

Através de tal biópsia, foi identificado uma encefalopatia espongiforme; degeneração neuronal, astrogliose e aterosclerose também estavam presentes. O sequenciamento de gene PRNP revelou a mutação D178N/129 M e o sequenciamento do gene Notch3 revelou a mutação c. 1630 C > T. (LU et al., 2017).

Ao fim de outubro, a paciente apresentava tremores importantes e crocidismo, associados a perda de equilíbrio; um estado de nebulosidade, oscilando entre sonolência e alerta, estava constantemente presente. Com a piora progressiva dos sintomas e presença de transtornos mentais, completa incapacidade de dormir e hipertensão arterial significativa, a paciente veio a óbito em fevereiro de 2015, 4 meses após hospitalização e duração de 20 meses da patologia. (LU et al., 2017).

FIGURA 2

Descrição da cronologia sintomatológica da paciente. 2008: hipertensão arterial. Agosto/2013: insônia. Maio/2014: tremores e alterações comportamentais. Agosto e setembro/2014: amnésia global transitória (TGA) e déficits cognitivos. Outubro/2014: distúrbios autonômicos e realização de biópsia cerebral. Fevereiro/2015: morte. (LU et al., 2017).

DISCUSSÃO

A paciente apresentava sintomatologia clínica, exames laboratoriais e de imagem correspondentes a insônia familiar fatal, uma patologia priônica, comprovada também através de análises genéticas. Em paralelo, neste caso, as imagens neurológicas destoam de características típicas da insônia familiar fatal como atrofias graves dos núcleos talâmicos mediodorsais e anteroventrais das olivas inferiores na ausência de alterações espongiformes; já no presente caso, foi identificado neurodegenerações típicas, glioses e alterações espongiformes significativas. A característica típica encontrada em doenças priônicas em RM seria de hipersinal em regiões corticais e subcorticais em DWI, podendo ser reveladas atrofias cerebro-cerebelares; ademais, o achado de proteínas elevadas no LCR não é característico da patologia. Tais achados trazem para discussão possíveis alterações nas mutações genéticas características da patologia diagnosticada. (LU et al., 2017).

RELATO DE CASO 3:

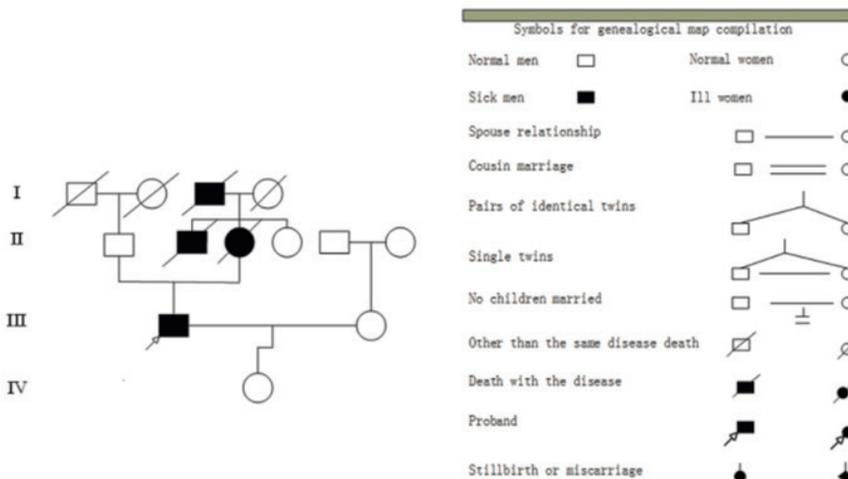
Paciente do sexo masculino, 57 anos, portador de transtorno mental e comportamentos de sono anormais à noite, com declínio progressivo da memória. Relata que dormia apenas por 2 a 3 horas à noite, sendo difícil adormecer novamente depois de acordar. Os familiares informam que o paciente normalmente era apático durante o dia, facilmente adormecia sentado ou deitado e por diversas vezes os membros permaneciam tateando mesmo após adormecer. Sua capacidade mental e cognitiva após admissão declinou rapidamente, apresentando distúrbios de marcha, alimentação e perda de memória. Com o tempo, se tornou incapaz de andar de forma independente, necessitando do apoio de outras pessoas para se locomover. (YUKANG et al., 2021).

Os resultados dos exames neuropsicológicos feitos durante a internação do paciente foram: Cronograma de Triagem de Incapacidade, demonstrou um comprometimento leve da função social; A pontuação do Mini-Exame do Estado Mental de 13 pontos apontou comprometimento moderado da função mental; A pontuação da Escala de Ansiedade de Hamilton de 15 pontos apontou ansiedade; A pontuação da Escala de Depressão de Hamilton de 20 apontou depressão leve. Os resultados do Inventário Neuropsiquiátrico demonstraram que os comportamentos mentais anormais do paciente no último mês incluíram principalmente agitação, ansiedade, apatia, desinibição, comportamento confuso, distúrbios do sono e alterações no desejo de boca. Apresentou uma pontuação na escala Clinical Dementia Rating de 3 pontos (normal: 0 pontos, demência suspeita: 0,5 pontos, demência leve: 1 ponto, demência moderada: 2 pontos, demência grave: 3 pontos). A polissonografia demonstrou que o tempo de sono era de cerca de 1 hora. Além disso, foram

observados períodos de movimento rápido dos olhos de início curto, obstrução respiratória, hipopneia, sono excessivo e atividade mioelétrica de curto prazo. (YUKANG et al., 2021).

A INVESTIGAÇÃO DA FAMÍLIA:

No presente estudo foram analisados ao todo 13 membros da 4ª geração, sendo que sete das 13 pessoas morreram, incluindo o paciente. Havia 3 familiares que apresentaram suspeita de FFI, sendo um deles a mãe do paciente e o avô que morreu não tendo a causa da sua morte verificada, contudo, de acordo com a descrição das famílias, o avô apresentava sintomas clínicos semelhantes, mas não foram realizados exames patológicos e genéticos que comprovassem a doença. Já o pai do paciente não passou por testes genéticos devido à perda de contato. (YUKANG et al., 2021).

FIGURA 3

A árvore genealógica do paciente. (YUKANG et al., 2021).

DISCUSSÃO

Paciente apresentou início da doença aos 43 anos de idade e o curso da doença foi de 10 meses. O caso demonstra um paciente típico, que apresenta como sintomas iniciais insônia e diminuição da qualidade do sono, sendo que o distúrbio do sono apresentou uma piora progressiva. No estágio seguinte da doença surgiram comportamentos anormais, como se movimentar, estridor laríngeo e delírio, que surgiram gradualmente depois que o paciente adormecia à noite. Durante o dia, o paciente se mostrava deprimido e sem resposta, demonstrou facilidade em adormecer quando sentado, em pé e deitado na

cama. Ao acordar, muitas vezes falava consigo mesmo, relatando que tinha parentes que vinham visitá-lo ao longo do dia, quando na verdade não havia ninguém para visitá-lo naquele momento. (YUKANG et al., 2021).

A FFI é uma doença genética PRNP com mutações autossômicas, sendo a mais rara e que atualmente não possui um tratamento eficaz. Estudos sobre a etiologia da doença descobriram que o PRNP variante usa a si mesmo como um modelo para alterar os resultados de alto nível do PRNP normal e replicá-los em grandes quantidades, gerando uma enorme quantidade de PRNP variante que se acumula nas células nervosas, levando à sua morte e proliferação de células gliais. (YUKANG et al., 2021).

REFERÊNCIAS

1. LU, Tingting et al. **Fatal familial insomnia with abnormal signals on routine MRI: a case report and literature review**. BMC neurology, v. 17, n. 1, p. 1-6, 2017.

2. STEVENS, Jessica M. et al. **Case of fatal familial insomnia caused by a d178n mutation with phenotypic similarity to Hashimoto's encephalopathy**. Case Reports, v. 2018, p. bcr-2018-225155, 2018.

3. YUKANG, Tan et al. **A fatal familial insomnia patient newly diagnosed as having depression: A case report**. Medicine, v. 100, n. 41, p. p. 1-7, 2021.

DOENÇA DE GERSTMANN-STRÄUSSLER-SCHEINKER

Data de aceite: 02/09/2023

Eduarda de Melo Morando Amaral
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0002-2582-9766

Letícia Alves Madeira
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-3746-0938

Letícia Benevenutti
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0002-3199-2252

Gérsika Bitencourt Santos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-0849-2786

INTRODUÇÃO

A doença de Gertmann-Sträussler-Scheinker (GSS) é uma doença priônica hereditária autossômica dominante. É uma patologia extremamente rara e fatal, caracterizada clinicamente principalmente pela ataxia cerebelar progressiva, o que pode ser um fator confusional para o diagnóstico, além de lesão do trato extrapiramidal, progredindo com demência grave (ZHAO et al., 2019).

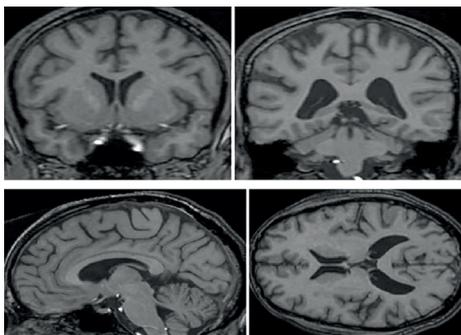
Primeiramente descrita em 1936, por três neurocientistas conhecidos como Josef Gerstamnn, Ernst Sraussler e Ilya Mark Scheinker. Mas, apenas em 1990 a GSS foi classificada como uma desordem priônica (LIBERSKI et al., 2015).

ETIOLOGIA

Dentre as doenças priônicas a síndrome de GSS é referida como hereditária, juntamente com a doença de Creutzfeldt-Jakob e Insônia familiar fatal, sendo essas responsáveis por 5-15% das alterações priônicas (ZHAO et al., 2019).

A GSS é uma doença degenerativa do sistema nervoso central. Causada por uma mutação do gene PRNP, localizado no cromossomo 20. Resultando na conversão da proteína priônica PrPc que antes difundia pelas membranas celulares nas células

centrais humanas saudáveis, agora insolúvel (ZHAO et al., 2019). Foram encontradas 15 mutações desse gene foram relatadas em mais de 50 famílias diagnosticadas com a doença, sendo a mais frequente a P102L (LI et al., 2017).

FÍGURA 1

Ressonância magnética de um paciente com Gerstmann-Sträussler-Scheinker, com mutação P102L-129M. Dilatação ventricular e atrofia cerebral presentes. FONTE: (GHETTI et al., 2018).

EPIDEMIOLOGIA

Estima-se que a prevalência da doença seja de 1-10/ 100 000 000 indivíduos (LIBERSKI et al., 2015). O que torna o diagnóstico um desafio, devido à baixa incidência da patologia, essa pode ser facilmente diagnosticada erroneamente como outras doenças que cursam com ataxia (ZHAO et al., 2019).

O início dos sintomas ocorre aproximadamente na quinta década de vida. Com uma sobrevida de 5-7 anos, podendo alcançar até 12 anos após o diagnóstico. Dentre as doenças priônicas, essa é a que proporciona a maior sobrevida (ZHAO et al., 2019).

CARACTERIZAÇÃO

A doença de GSS tem como característica a deposição de placas amiloides no córtex e em gânglios da base; astrogliose e perda de neurônios; além de, emaranhados neurofibrilares e deposição de proteína tau (ZHAO et al., 2019).

ALTERAÇÕES

A doença de GSS, como já falado anteriormente, ocorre devido a uma mutação do gene p.Pro102Leu**,** ela é caracterizada por uma por ataxia cerebelar lenta e progressiva. Com o passar do tempo, o paciente poderá apresentar sinais de declínio cognitivo e também, sinais piramidais. Geralmente, pode ocorrer mioclonia e atetose. Já convulsões, surdez e paralisia dos nervos cranianos não são características típicas encontradas nessa

doença. Ela é diagnosticada em sua maioria, na quinta ou sexta década de vida e a sua sobrevida é em média de cinco a sete anos, sendo incomum superior a 10 anos (SMID et al., 2017).

O fenótipo da GSS varia de ataxia seguida de demência ao declínio cognitivo primário. Na qual muitos estudos apoiam a existência de três fenótipos de demência associados à variante, p.Pro102Leu, sendo elas, demência global rápida semelhante à DCJ, declínio cognitivo lentamente progressivo e demência do tipo frontotemporal (SMID et al., 2017).

Ademais, contrastes clínicos semelhantes, com diferentes fenótipos dentro da mesma família, foram relatados em todo o mundo, sendo as causas dessa variabilidade fenotípica dentro de uma família com mutação GSS, desconhecidas. Acredita-se que o polimorfismo no códon 129 sozinho, provavelmente não é a única explicação para a heterogeneidade patológica e clínica na GSS. No entanto, são de particular interesse no estudo das doenças priônicas, uma vez que apontam para fatores, ainda desconhecidos, que podem contribuir para o fenótipo diverso associado à mesma mutação (SMID et al., 2017).

Outro fator genético que poderia explicar a heterogeneidade clinica é o polimorfismo da apoE. Pesquisas divergentes para a associação de DCJ esporádica e a presença de apoE e4 foram apresentados, embora a apoE e o *PRNP* possam representar o tamanho do efeito da associação de risco em pacientes com DCJ esporádica. No entanto, os portadores de e4 atrasaram a idade de início em 10 anos na maior família GSS estudada até o momento (SMID et al., 2017).

A presença de LCR 14-3-3 e a ocorrência de descarga periódica síncrona são incomuns em pacientes com GSS e, podem ser fatores de confusão em alguns casos, acarretando em um diagnóstico incorreto de declínio cognitivo global. Outrossim, a característica neuropatológica patognomônica é a presença de placas amiloides multicêntricas com imunorreatividade PrP. (SMID et al., 2017).

As demais características patológicas encontradas na GSS incluem gliose, perda neuronal, emaranhados neurofibrilares e alterações espongiformes. O nível das alterações espongiformes geralmente é variável, tendo ausência de espongiose no tecido cerebral, incomum em doenças priônicas. Logo a degeneração da substância branca, pode refletir no grau de perda neuronal, no curso rapidamente progressivo e/ou na sobrevida mais longa, sendo em alguns casos descritos como a forma panencefalopática da doença priônica (SMID et al., 2017).

Como complemento, além da isoforma mutante, a PrP selvagem resistente à protease também pode ser encontrada em tecido cerebral de pacientes com GSS. A

frequência e distribuição espacial de ambos os PrPs podem oferecer outra resolubilidade para a variabilidade nos achados clínicos e patológicos fraternos (SMID et al., 2017).

Os achados de ressonância magnética (RM) também diferem entre os pacientes com GSS. Sendo pela neuroimagem descritos como normais ou com atrofia inespecífica dos hemisférios cerebrais e/ou cerebelo. Existem, no entanto, poucos relatos de hiperintensidades corticais e dos gânglios da base na RM ponderada em difusão durante o curso da doença (SMID et al., 2017).

SINTOMAS

Corriqueiramente, os primeiros sintomas são entorpecimento e desequilíbrio. Na qual a mioclonia é menos frequente do que na doença de Creutzfeldt-Jakob; apresentando disartria, demência, nistagmo, surdez, ataxia. Geralmente, os músculos que controlam a respiração e a tosse ficam enfraquecidos, apresentando risco de pneumopatia, sendo esta, muitas vezes, a causa de morte. Ao exame neurológico é comum apresentarem parkinsonismo, hiporreflexia e respostas extensoras plantares; sendo a mioclonia menos frequente que na DCJ (WU et al., 2017).

No exame histológico é possível observar uma degeneração seletiva dos núcleos talâmicos anteroventrais e mediodorsais, além de astrogliose reativa envolvendo tálamo, córtexcerebral, cerebelo e olivas. Pela tomografia por emissão de pósitrons usando fluorodesoxiglicose, pode-se encontrar hipometabolismo cerebral, de maneira mais severa no tálamo (WU et al., 2017).

Os sinais e sintomas neurológicos mais observados, englobam insônia (com diminuição do tempo total de sono, períodos de sono REM acentuadamente reduzidos), declínio cognitivo, alucinações, e distúrbios autonômicos. A fase terminal da doença ocorre em média, dois anos após o início dos sintomas (LU et al., 2017).

Por fim, os sintomas iniciais dão-se-a geralmente na faixa etária dos 40 e aos 60 anos. Iniciando-se com ataxia cerebelar de progressão lenta, que com o passar do tempo soma-se a um declínio cognitivo e sintomas extrapiramidais. Sua evolução é lenta, podendo durar até 13 anos. Ademais, devido à raridade da doença, há poucos relatos sobre achados de imagem que auxiliem no diagnóstico de insônia familiar fatal (LU et al., 2017).

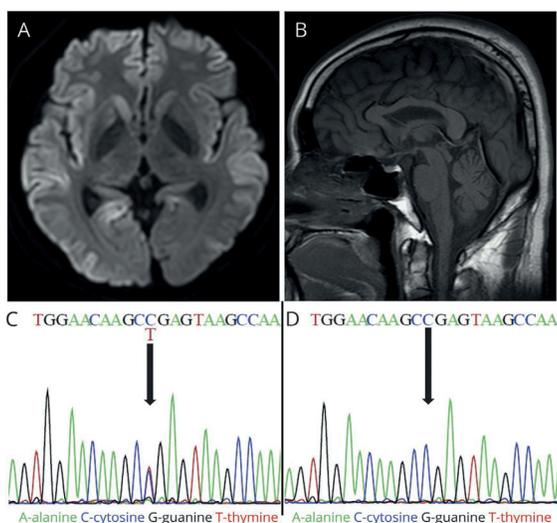
DIAGNÓSTICO

O diagnóstico da doença de Gerstmann-Straussler-Scheinker se dá através de uma combinação de achados que envolve uma avaliação completa do paciente. A partir disso, são identificados sintomas característicos e um histórico detalhado do indivíduo, além da

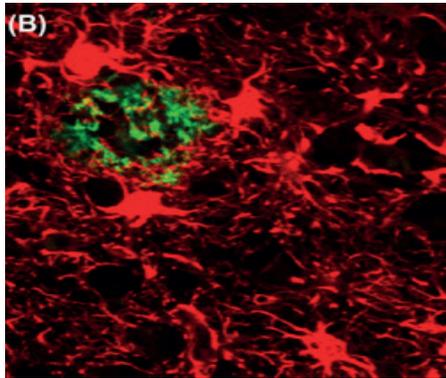
solicitação de exames especializados (PARK et al., 2010).

O teste genético molecular é o exame que geralmente dá o diagnóstico da doença, já que ele pode detectar uma variante anormal no gene PRNP, conhecido por causar o distúrbio. A mutação mais frequente é a substituição de prolina para leucina no códon PRNP 102 (P102L) (GHETTI et al., 2018).

Técnicas de imagens avançadas, como a tomografia computadorizada (TC) e a ressonância magnética (RM), também podem auxiliar no processo. A RM é um exame capaz de identificar no paciente atrofia cortical ou cerebelar, além de possíveis anormalidades no córtex, no núcleo do caudado ou no putâmen (FÍGURA 2) (KANG et al., 2019). Contudo, é importante ressaltar que, isoladamente, esses exames não chegam ao diagnóstico definitivo, já que diversas lesões observadas na RM, como por exemplo a atrofia acentuada do córtex cerebral, também podem ser encontradas em outras doenças neurodegenerativas (GHETTI et al., 2018).

FÍGURA 2

A sequência apresenta RM cerebral e PRNP do paciente e de sua mãe. **A)** Sinais nos córtices bilaterais, caudado direito e putâmen anterior direito. **B)** Atrofia cerebelar leve. **C)** Sequência de PRNP do paciente com substituição heterozigótica de C para T na posição 305 do PRNP, que resulta na troca de prolina para leucina na posição 102 (mutação P102L). **D)** PRNP da mãe do paciente revela ausência da mutação P102L. FONTE: (KANG et al., 2019).

Outros achados importantes no sistema nervoso observados a partir dos exames incluem a presença de múltiplas placas amilóides (FÍGURA 3), muito presentes na GSS e responsáveis por causar a morte de diversas células e acentuar a progressão dos sintomas (GHETTI et al., 2018).

FÍGURA 3

Microscopia confocal a laser da placa amilóide de GSS. FONTE: (LIBERSKI et al., 2015).

O exame de líquido cefalorraquidiano (LCR) também tem grande utilidade no diagnóstico. A elevação da proteína 14-3-3 neste teste pode configurar um forte indicativo de doença priônica (PARK et al., 2010).

TRATAMENTO

Atualmente não há cura para a doença e nem tratamentos eficazes que visem retardar sua progressão. Com isso, o diagnóstico precoce e os cuidados clínicos que amenizam o desconforto do paciente são extremamente essenciais nesse processo (LI et al., 2017).

Alguns ensaios de tratamento e pesquisas vêm sendo relatados na literatura médica, mas nenhum ainda com sucesso estabelecido. As abordagens terapêuticas atuais se baseiam na suposição de que as proteínas priônicas celulares (PrP^{C}) convertem-se em proteínas priônicas com scrapie (PrP^{Sc}) e, essas últimas, se acumulam no sistema nervoso central e no sistema nervoso periférico. Com isso, os alvos de pesquisas atuais incluem inibição direta dessa conversão, degradação de PrP^{Sc} e alteração da expressão de PrP^{C} (BURCHELL et al., 2016).

Outras evidências indicam que anticorpos seriam capazes de bloquear a propagação de doenças priônicas e, dessa forma, as vacinas seriam um potencial alvo terapêutico. Contudo, o principal desafio no desenvolvimento de imunoterapias é a autotolerância, já que como a proteína PrP^{Sc} é uma versão modificada da PrP^{C}, o sistema imunológico do corpo não a reconhece como estranha e, portanto, não monta uma resposta humoral (BURCHELL et al., 2016).

A alternativa encontrada até então é, portanto, a utilização de medicamentos que tratam os sintomas. Nesse âmbito, anticonvulsivantes são prescritos para tratar convulsões

e benzodiazepínicos como o clonazepam são usados para tratar a mioclonia (LI et al., 2017).

PREVENÇÃO

Como a doença GSS é genética, o aconselhamento genético em conjunto com o planejamento familiar é essencial para indivíduos que possuem herança e implicações do distúrbio. Dessa forma, uma avaliação do histórico familiar a partir de testes de genéticos podem predizer o risco genético, contudo, não destinado a abordar questões pessoais, culturais ou éticas. O teste genético molecular, por exemplo, é recomendado para pais que possuem antecedentes com a doença, tornando possível a confirmação do status genético e, assim, um aconselhamento confiável acerca do risco de recorrência (ZERR et al., 2003).

REFERÊNCIAS

1. BURCHELL, J., T. et al. **Prion diseases: immunotargets and therapy**. ImmunoTargets and therapy, v. 5, p. 57-68, 2016.

2. GHETTI, B. et al. **Dominantly inherited prion protein cerebral amyloidoses - a modern view of Gerstmann-Sträussler-Scheinker**. Handbook of clinical neurology, v.153, p.153-243, 2018.

3. KANG, M. J. et al. **Pearls & Oy-sters: Challenging diagnosis of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease**. Neurology. v. 92, n. 2, p.101-103, 2019.

4. LI, Hong-Fu et al. **Clinical features of Chinese patients with Gerstmann–Sträussler–Scheinker identified by targeted next-generation sequencing**. Neurobiology of Aging, v. 49, p. 216. e1-216. e5, 2017.

5. LIBERSKI, P. P. et al. **Chapter 23 - Prion Diseases**. Neurobiology of Brain Disorders, p. 356-374, 2015.

6. LU, T. et al. **Fatal familial insomnia with abnormal signals on routine MRI: a case report and literature review**. BMC Neurol, v. 17, n. 1, 2017.

7. PARK, M. J. P. et al. **A case of gerstmann-sträussler-scheinker disease**. Journal of Clinical Neurology. v.6, n.1, p. 46-50, 2010.

8. SMID, Jerusa et al. **High phenotypic variability in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease**. Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 75, p. 331-338, 2017.

9. WU, L. et al. **Clinical features and sleep analysis of Chinese patients with fatal familial insomnia**. Scientific Reports. v. 7, n.1, 2017.

10. ZERR, I. et al. **Genetic Prion Disease**. GeneReviews. University of Washington, Seattle, 2003.

11. ZHAO, M.M. et al. **Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: A case report**. World Journal of Clinical Cases, v. 6, n.7, p. 389-395, 2019.

CAPÍTULO 12

RELATO DE CASO: DOENÇA DE GERSTMANN-STRÄUSSLER-SCHEINKER

Data de aceite: 02/09/2023

Carolina Rodrigues Leal
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-2878-4332

Isabella Miranda Esteves Orsi
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-4651-4926

Nicole Elamos Rezende Vasconcelos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-0807-9975

Gérsika Bitencourt Santos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-0849-2786

RELATO DE CASO 1

Paciente do sexo masculino, aos 48 anos, deu entrada no hospital com histórico de instabilidade ao deambular há 2,5 anos e disartria há 10 meses. Relatou uma dificuldade de levantar a parte dianteira dos pés e que apresentava uma sensação de baixa temperatura que se estendia dos pés até as coxas em 2012. Já em 2014 apresentou disartria e tosse ao beber água, para o qual voltou a procurar tratamento em hospitais. Os sintomas foram progredindo gradualmente, para incluir tremores involuntários na cabeça e dores musculares insuportáveis nos membros inferiores. Em fevereiro de 2015 ele foi atendido no hospital em que o diagnóstico foi realizado. (ZHAO et al., 2018).

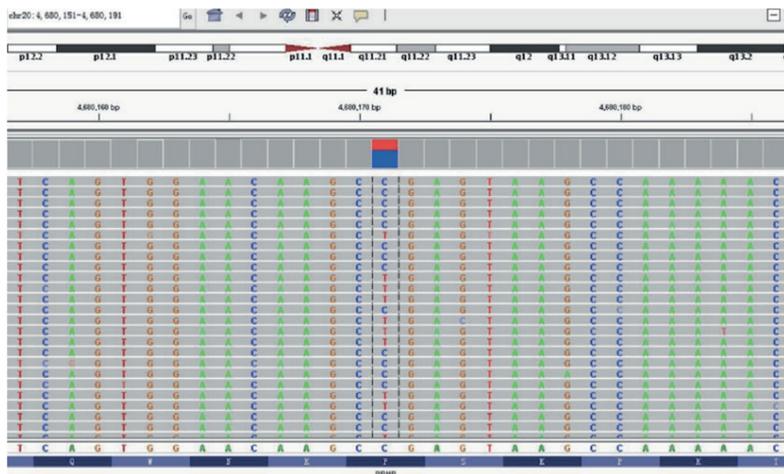
O paciente negava qualquer história de doença anterior. Apresentava histórico familiar da mãe e do irmão mais velho que também apresentaram os sintomas descritos antes de ambos falecerem. A mãe foi diagnosticada com atrofia cerebelar e demência leve e faleceu 5 anos depois do início dos sintomas. O irmão do paciente teve início dos sintomas aos 36 anos e faleceu 9 anos depois. (ZHAO et al., 2018).

O exame físico na admissão do paciente revelou disartria e uma diminuição

da força muscular e reflexos profundos não presentes em seus membros inferiores, além de uma marcha de base alargada e atáxica. Apresentava tremores posturais e de repouso nos membros superiores. Nos testes dedo-nariz e calcanhar-joelho o desempenho foi ruim. Os sinais de Babinski e Chaddock estavam ausentes. Sinal de Romberg foi positivo. (ZHAO et al., 2018).

Nos exames laboratoriais não houveram achados anormais para função da tireóide, anticorpos imunes reumatóides e marcadores tumorais. A pressão do líquido cefalorraquidiano (LCR) estava normal, enquanto a proteína do LCR e os níveis de imunoglobulina (IgG) estavam ligeiramente elevados. Exames para neuromielite óptica (NMO)-IgG, anticorpos de aquaporina 4 (AQP4-Ab) e anticorpos paraneoplásicos foram todos negativos. (ZHAO et al., 2018).

Além disso, foi realizado o sequenciamento genético para Ataxia Cerebelar (SCA), cujos resultados foram negativos. Diante dos sintomas clínicos e da história familiar do paciente, o escopo da triagem genética foi expandido para incluir mais de 200 possíveis mutações associadas à ataxia. Assim, um sítio de mutação heterozigoto foi encontrado na segunda sequência do gene PRNP: c.305C > T (citosina para timina). Essa mutação resulta em uma alteração de aminoácidos (p.P102L, valina para leucina) (Figura 1). (ZHAO et al., 2018).

FIGURA 1

Mapeamento Genético – um sítio de mutação heterozigoto que resulta em alterações do aminoácido valina para leucina. (ZHAO et al., 2018).

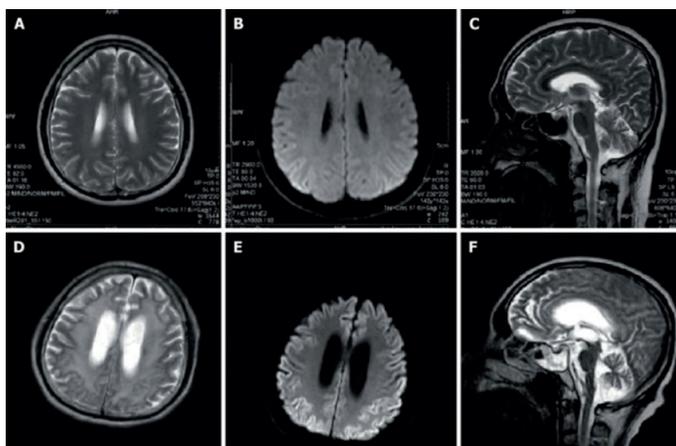
Os exames de imagem ultrassonográficos, as eletromiografias (EMG) e as ressonâncias magnéticas (RM) dos 2,5 anos iniciais dos sintomas não revelaram anormalidades. (ZHAO et al., 2018).

Diante dos achados, o paciente foi diagnosticado com a doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS). Os cuidados de suporte ao paciente foram prestados com o objetivo de diminuir os tremores posturais e de repouso e aliviar as dores musculares. (ZHAO et al., 2018).

Após receber alta, o paciente foi acompanhado por 3,5 anos. Durante esse período os sintomas progrediram e desenvolveu-se uma atrofia muscular e mioclonia nos membros inferiores. Com o tempo, o paciente ficou acamado e em 2017 tornou-se incontinente e inconsciente. (ZHAO et al., 2018).

Em 2018, 5,5 anos após o início dos sintomas, o exame físico revelou um estado decorticado, pupilas apresentando sensibilidade reflexa direta e indireta à luz, mas sem movimento nos olhos. Nos membros superiores havia flexão bilateral, enquanto nos membros inferiores a atrofia muscular já era avançada. Não havia reflexo profundo nos membros. Os sinais de Babinski e Chaddock foram positivos bilateralmente. (ZHAO et al., 2018).

Na Ressonância Magnética (RM) cerebral, foi revelado uma intensidade anormal nos gânglios da base, na corona radiata, na região do hipotálamo e no centro semioval. Identificou-se uma atrofia cerebral grave. Nas imagens ponderadas de T1 e T2 foram encontradas: em T1 foram reveladas regiões iguais e hipointensivas, enquanto as imagens ponderadas em T2, com a Recuperação de Inversão Atenuada de Fluidos (FLAIR), revelaram regiões hiperintensivas. Já a imagem ponderada por difusão (DWI) revelou um sinal difuso e simétrico de alta intensidade no córtex cerebral bilateral. Por fim, o Coeficiente de Difusão Aparente (ADC) indicou um sinal de baixa intensidade. (Figura 2). (ZHAO et al., 2018).

FIGURA 2

Ressonância Magnética – A, B e C: ressonâncias magnéticas realizadas 2,5 anos depois do início dos sintomas do paciente sem anormalidades aparentes em T2 (A e B) ou em DWI (C); D, E e F ressonâncias de 5,5 anos após início de sintomas, onde T2 (D e F) e DWI (E) revelaram os achados descritos acima. (ZHAO et al., 2018).

Além disso, o paciente apresentou convulsões que duravam aproximadamente 1 minuto e ocorriam uma ou duas vezes por mês, com desvios de olhar para um lado, trismo e flexão bilateral de membros superiores e rigidez bilateral dos membros inferiores. O eletroencefalograma (EEG) realizado, indicou uma distribuição de ondas anômalas na região frontal, indicando as descargas epileptiformes interictais do paciente. Dado esse resultado, o paciente passou a receber 0,5 g de valproato de sódio via oral uma vez ao dia e, durante esse período de 9 meses, o paciente não teve convulsões. (ZHAO et al., 2018).

A doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker (GSS) é uma doença genética degenerativa do sistema nervoso central por uma mutação no gene da proteína príon (PRP) (BUGIANI et al., 2000). É a doença de longa duração se comparada com outras doenças priônicas, com duração média de aproximadamente 5-7 anos, embora possa atingir 10 anos. No entanto, o genótipo e a heterogeneidade do fenótipo dificultam o diagnóstico da doença. (BALDWIN e CORRELL, 2019).

O paciente descrito neste relato, que foi acompanhado por 3,5 anos, foi o primeiro caso geneticamente diagnosticado na região nordeste da China. Seu histórico familiar era positivo para a doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Inicialmente, apresentou sinais de ataxia de início no trato piramidal e extrapiramidal e, gradualmente, desenvolveu uma paralisia pseudobulbar. Quando combinado com seus resultados de sequenciamento de genes, a doença de GSS foi definitivamente diagnosticada. (ZHAO et al., 2018).

Dado que exames de ressonância magnética cerebral em pacientes com GSS revelaram atrofia cerebelar nos estágios iniciais da doença, deve-se ter cuidado para diferenciar estes de lisencefalia e hipoplasias cerebelares causadas por mutações em outros genes. Assim, é fundamental que os sintomas do paciente e os resultados do EEG sejam incorporados na avaliação desses pacientes. Também deve-se destacar que o diagnóstico de GSS deve ser considerado em pacientes com ataxia e testes genéticos de SCA negativos. (ZHAO et al., 2018).

RELATO DE CASO 2

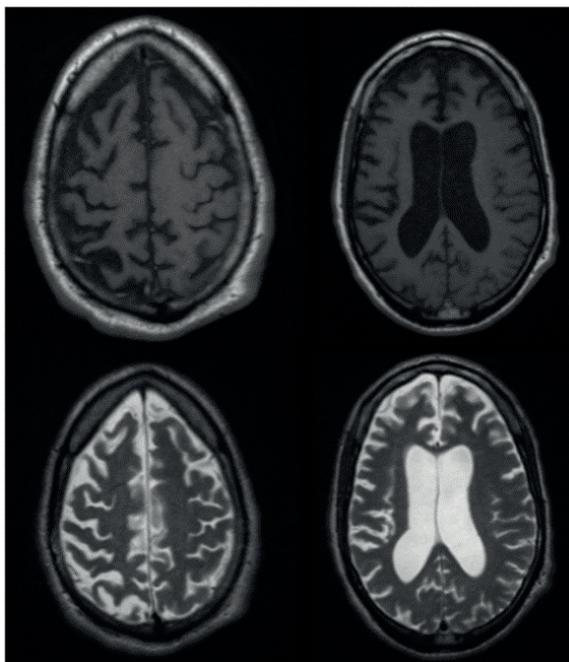
Paciente do sexo masculino, 40 anos, leucoderma, trabalhador de construção civil, chega ao atendimento com histórico de dor ciática e lombar crônica, além de distúrbios comportamentais, tais como irritabilidade, paranoias e retração social. Apresentava movimentos bruscos em membros superior e inferior do lado esquerdo, com marcha instável piorada por quedas frequentes nos últimos 5 meses, por isso, fazia uso de andador para se locomover. Sem antecedentes patológicos e psiquiátricos, negava exposição ocupacional, uso de medicamentos ou histórico de viagens. Relatou uso de drogas no passado, permanecendo com o uso recreativo de maconha. Histórico familiar de primos

paternos com doença mental. (JANG et al., 2019).

Foram solicitados exames de imagem de ressonância magnética do cérebro e coluna inteira, mielograma de TC e tomografia por emissão de pósitrons. O líquido cefalorraquidiano foi colhido para realizar estudos diagnóstico infeccioso e inflamatório. Solicitou-se anticorpos anti-NMDAR, ceruloplasmina, eletroforese e proteínas séricas e bandas oligoclonais. O quadro continuou sem diagnóstico, pois o único achado foi uma leve perda de volume difusa nos exames de imagem cerebrais. (JANG et al., 2019).

Devido à dificuldade de marcha, falta de coordenação e rigidez muscular do lado esquerdo, foi diagnosticado com síndrome corticobasal. No entanto, o diagnóstico foi revisado para transtorno de conversão, levando em conta o quadro depressivo e a dor lombar que persistiu. (JANG et al., 2019).

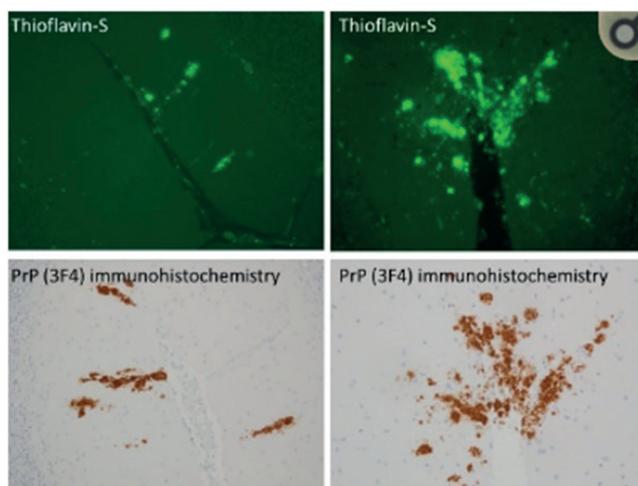
Após 20 meses de diagnóstico, o paciente foi admitido em serviço de saúde e encaminhado para a neurologia. Em seu exame, contatou-se demência, disartria, disfagia e grave parkinsonismo acineto-rígido, acompanhado de bradicinesia e rigidez generalizadas, além de mioclonia difusa com piora em movimentos voluntários. A ressonância magnética foi repetida, evidenciando perda de volume cerebral difusa, com progressão quando comparada ao exame anterior (Figura 3). (JANG et al., 2019).

FIGURA 3

Ressonância magnética do cérebro evidenciando perda de volume difuso. (JANG et al., 2019).

Apesar da pouca idade, levantou-se a hipótese diagnóstica de doença priônica ou proteinopatia neurodegenerativa. Solicitou-se líquido cefalorraquidiano para investigar a presença de proteína 14-3-3, a qual foi negativa, não possibilitando o teste de reflexo para a proteína priônica. (JANG et al., 2019).

O estado geral do paciente declinou rapidamente, necessitando de cuidados paliativos até o momento de seu falecimento, aos 43 anos, por uma pneumonia aspirativa. (JANG et al., 2019).

Em análise neuropatológica e imuno-histoquímica, apresentou neurônios piramidais picnóticos dispersos nos córtex frontal, parietal e motor. Foram encontradas pequenas placas Kuru-ike e placas multicêntricas de núcleo denso em microscopia fluorescente de tioflavina S, imunorreativas para PrP, sendo detectados no neocórtex, gânglios da base, cerebelo e hipocampo (Figura 4). Tais achados são característicos da Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Além disso, encontrou-se perda neural e gliose em outras áreas nervosas, tais como no tálamo, no neoestriado, nos corpos mamilares e na nigra substancial. (JANG et al., 2019).

FIGURA 4

Achado imuno-histoquímico para proteína priônica. (JANG et al., 2019).

O diagnóstico da doença foi confirmado a partir da presença de um heterozigoto c.350C>T;351 A>G (p.A117V) no gene PNRP, juntamente com os achados clínicos, os exames de imagem e as análises imuno-histoquímica e neuropatológica. (JANG et al., 2019).

A doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker é causada por mutação no gene da proteína priônica (PRNP), de progressão rápida, sendo comum a apresentação de

distúrbios atáxicos, de demência ou parkinsonianos. Distúrbios neuropsiquiátricos são mais raros. A sobrevida geralmente é de 3 a 10 anos. Cerca de dois terços dos portadores da doença apresentam histórico familiar positivo para distúrbios neurológicos ou para doenças genéticas priônicas. (JANG et al., 2019; KIM et al., 2018)

O diagnóstico da doença normalmente é difícil, visto que os achados na ressonância magnética, na eletroencefalografia e no líquido cefalorraquidiano são inespecíficos, podendo até se apresentarem normais, mesmo quando em estágio avançado (KEUSS, IRONSIDE e O'RIORDAN, 2017). O teste genético é o meio mais confiável para o diagnóstico. Atualmente, mais de 30 sítios de mutações PRNP foram descritos, dos quais a mutação P102L (a troca de valina por leucina) é a mais comum (ZHAO et al., 2018).

Devido à heterogeneidade fenotípica, a prevalência da doença não foi determinada, sendo estimada em 1 em 10 – 100 milhões. (JANG et al., 2019).

RELATO DE CASO 3

Paciente do sexo masculino, 39 anos, procurou atendimento médico afim de buscar uma causa para alguns sintomas neurológicos que haviam começado a algum tempo e piorava de forma progressiva. O homem apresentava-se desatento, com alteração da memória e segundo sua família ele passou por momentos de distúrbio de personalidade, tornando-se violento e agitado. Passou a falar sobre planos distantes ou até mesmo inalcançáveis em relação seu exercício de profissão, algo que nunca em sua vida havia acontecido, pois antes era uma pessoa muito centrada. Mostrou-se desfocado no momento do atendimento, tendo ajuda de seu acompanhante para relatar o motivo que o levava a consulta. (JANSEN et al., 2011).

Sobre o histórico familiar, o acompanhante afirmou que o pai do paciente faleceu aos 40 anos, sem diagnóstico, porém com sintomas semelhantes e que sua autopsia revelou atrofia cerebral frontal e cerebelar, além de certa "placa" inconclusiva. (JANSEN et al., 2011).

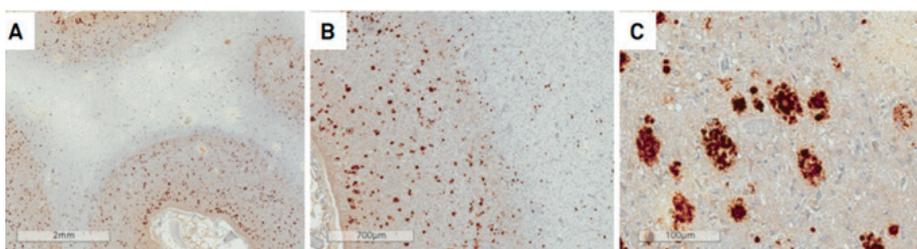
O exame neurológico apresentou-se inocente, enquanto o neuropsicológico expôs comportamentos inadequados que revelaram falta de entendimento sobre o momento que estava passando. Exames para avaliação de funcionamento cerebral foram solicitados, tal qual exame de imagem. O EEG (eletroencefalograma) mostrou momentos de funcionalidade alterada, no entanto sem grandes revelações, já a tomografia retratou uma leve redução na massa encefálica. Diante do quadro em questão, o homem foi diagnosticado com quadro de demência. (JANSEN et al., 2011).

Com o passar do tempo o paciente apresentou uma piora significativa, 4 anos após a descoberta da "demência" expressou dificuldades para realizar atividades diárias como

comer, falar e raciocinar. O exame neurológico nesse momento mostrou atrofia muscular, espasticidade e tremor de membros. (JANSEN et al., 2011).

O paciente veio a óbito por infecção pulmonar 10 anos após o início dos sintomas neurológicos. (JANSEN et al., 2011).

Com o objetivo de pesquisa, o corpo foi levado para estudo e foi concedido autorização para autópsia cerebral. Uma grande área de tecido cerebral foi retirado e iniciou-se uma série de investigações. Em resposta, foram encontradas placas amiloides com presença de anticorpo anti-PrP em grande quantidade e neurites distróficas (Figura 5). Não foi detectado degeneração espongiforme. (JANSEN et al., 2011).

FIGURA 5

(A, B e C) placas amiloides com presença de anticorpo anti-PrP (SMID et al., 2017).

Também foi realizado uma busca genética de alterações, nessa foi encontrado mutação de G131V, além de heterozigosidade no códon 129 do PRNP, para metionina e valina. Dado a isso, esse paciente, foi diagnosticado após sua morte com doença Gerstmann- Strussler Scherinker. (JANSEN et al., 2011; SMID et al., 2017).

REFERENCIAS

1. BALDWIN, Kelly J.; CORRELL, Cynthia M. **Prion disease.** In: Seminars in neurology. Thieme Medical Publishers, v. 39, n. 4, p. 428-439, 2019.

2. BUGIANI, Orso et al. **Neuropathology of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease.** Microscopy research and technique, v. 50, n. 1, p. 10-15, 2000.

3. JANG, Aiyang Allen; LONGARDNER, Katherine; DICKSON, Dennis; SELL, Rebecca. **Gerstmann-Sträussler-Scheinker syndrome misdiagnosed as conversion disorder.** BMJ Case Rep, v.12, n.8, e229729, 2019.

4. JANSEN, Casper et al. **A second case of Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease linked to the G131V mutation in the prion protein gene in a Dutch patient**. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, v. 70, n. 8, p. 698-702, 2011.

5. KIM, Mee-Ohk et al. **Genetic PrP prion diseases.** Cold Spring Harbor perspectives in biology, v. 10, n. 5, p. a033134, 2018.

6. KEUSS, Sarah; IRONSIDE, James; O'RIORDAN, Jonathan. **Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease with atypical presentation.** BMJ Case Reports, bcr2017220907, 2017.

7. SMID, Jerusa et al. **High phenotypic variability in Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease.** Arquivos de neuro-psiquiatria, v. 75, p. 331-338, 2017.

8. ZHAO, Ming-Ming. et al. **Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease: A case report.** World Journal of Clinical Cases*, v.* 7, n. 3, p. 389–395, 2018.

DOENÇA CAUSADA POR PRÍON ASSOCIADA COM DIARRÉIA E NEUROPATIA AUTÔNOMA

Data de aceite: 02/09/2023

Fernanda Paza Mardula
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-6291-4196

Geórgia Carvalho de Mendonça
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0003-1143-6264

Maria Eduarda Siqueira de Oliveira
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0001-6149-8605

Ray Braga Romero
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3603-6067

INTRODUÇÃO

As doenças causadas por príons são doenças neurodegenerativas, onde o agente transmissível é chamado de príon, um modelo infeccioso e deformado da proteína normal da superfície celular. A princípio, a proliferação desse príon se dá através de uma polimerização que ocorreu de forma incorreta, gerando o dobramento da proteína príon celular normal, e no acúmulo de isoformas de proteínas priônicas no cérebro, que, por sua vez causa disfunções neurodegenerativas a nível de sistema nervoso central de forma heterogênea. Essas doenças priônicas são autossômicas dominantes, sendo são provocadas por mutações no gene que codifica a proteína priônica (PRNP). (ARAÚJO, 2013; MEAD et al., 2013).

Descoberta em 2013, em uma família britânica, a doença causada por príons associada com diarreia e neuropatia autônoma diferencia-se das demais doenças causadas por príons, pois não está limitada a manifestações apenas a nível de sistema nervoso central, tendo uma apresentação não neurológica, como episódios de diarreia e perda de sensibilidade periférica em especial dos membros inferiores (MEAD et al., 2013).

Com o descobrimento dessa doença

provocada por príons, evidenciou-se que uma mutação é capaz de modificar drasticamente o lugar em que as proteínas incomuns se recolhem, fazendo com que ocorra diferentes sintomas. Nos indivíduos diagnosticados com essa doença, ela irá progredir lentamente, fazendo com que o paciente possa viver algumas décadas após o início dos sintomas. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

ETIOLOGIA E ALTERAÇÕES GENÉTICAS

A etiopatogenia da doença causada por príons associada à diarreia e neuropatias autonômicas é genética e autossômica dominante. Sabe-se que as doenças priônicas são causadas por mutações no gene da proteína priônica (PRNP), essas mutações provocam o acúmulo de proteínas príons em seu estado patológico que causam diferentes doenças neurodegenerativas, sendo que o local dessa mutação determina diretamente a patologia a ser desenvolvida, a doença causa por príon associada a diarreia e neuropatia autônoma é um exemplo desse grupo de doença e foi recentemente descoberta. (MEAD et al., 2013; SCHMITZ et al., 2017; TERRY e WADSWORTH, 2019).

Estudos identificaram uma mutação de truncamento Y163X do gene que codifica a PRNP, essa mutação dá origem a um códon de parada prematuro que faz com que a proteína príon, que originalmente deveria estar ligada a membrana celular por meio de uma âncora glicosilfosfatidilinositol (GPI), se desprenda da membrana e se deposite em órgãos periféricos, como por exemplo, o intestino e nervos periféricos. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010; THEMISTOCLEOUS et al., 2014).

Essa doença se difere das demais desse grupo pois amilóides priônicos (fibras proteicas que podem depositar nos tecidos e prejudicar vários órgãos) não se limitam apenas ao sistema nervoso central, mas também se distribuem por nervos periféricos e órgãos internos. Por esse motivo é possível notar sintomas incomuns quando comparadas as patologias causadas por príons, sendo o exemplo mais evidente a diarreia. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

Por ser uma doença recentemente descoberta, mais especificamente em 2013, ainda há muitos estudos a serem realizados que visem esclarecer melhor sua etiologia e suas alterações genéticas.

EPIDEMIOLOGIA

Sabe-se que a doença causada por príons associada com diarréia e neuropatia autônoma está relacionada a presença de uma mutação no gene que codifica a PRNP, nesse sentido, essa patologia aparecerá em portadores do príon em questão. Ao todo,

foram publicados casos em membros pertencentes a duas famílias distintas, uma britânica e uma italiana, não havendo dados sobre outros casos isolados. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013).

Acredita-se que o potencial de transmissão dessa doença é provavelmente baixo, o que contribui para com um número ainda menor de portadores, contudo, a possibilidade de que esses príons humanos possam ser potencialmente contaminantes não deve ser descartada (MEAD et al., 2013).

CARACTERIZAÇÃO

A doença causada por príons associada à diarreia e neuropatias autonômicas, também chamada de amiloidose sistêmica associada à proteína priônica, é uma patologia priônica humana, de origem genética, com característica de ser autossômica e dominante, decorrente de uma mutação de truncamento nos códons Y163X e D203X. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013).

Diferentemente dos demais tipos de doenças causadas por príons, a patologia tratada neste capítulo não se limita a afetar apenas o sistema nervoso central, ela causa sintomas sistêmicos, visto que afeta nervos periféricos por todo o corpo. As manifestações clínicas aparecem por volta da terceira e quarta década de vida, com piora progressiva, gerando uma expectativa de vida 57 anos em seus portadores, com variações de 40 a 70 anos. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010; THEMISTOCLEOUS et al., 2014).

É caracterizada por um quadro de diarreia crônica aquosa sem fator desencadeante, acompanhada de dores abdominais, emagrecimento progressivo, retenção urinária (pela desnervação da bexiga), insuficiência autonômica e polineuropatia periférica. Além disso, alguns anos após o surgimento dos primeiros sintomas, os portadores desenvolvem problemas cognitivos e convulsões. Devido ao quadro clínico com início relacionado a sintomas gastrointestinais e ao fato de não ser uma doença típica, a amiloidose pode ser confundida com outras patologias, como Doença de Crohn e Síndrome do Intestino Irritável. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

SINTOMAS

Os sintomas da doença causada por príons associada com diarréia e neuropatia autônoma são, principalmente, periféricos. Os sintomas iniciam-se em média aos 30 anos como um quadro de diarreia crônica. Em pacientes com idade entre 40 e 50 anos, foram observados declínio cognitivo e convulsões. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

Pode-se citar como os sintomas uma neuropatia mista predominantemente sensorial e autonômica, diarreia aquosa podendo ser associada ao inchaço e a flutuação de peso, retenção urinária, hipotensão postural, polineuropatia sensorial periférica, com evolução para comprometimento da memória, déficits fonoaudiólogos e convulsões. A maioria dos sintomas da doença vem em decorrência da insuficiência autonômica. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

DIAGNÓSTICO

Devido ao fato da doença causada por príons associada com diarréia e neuropatia autônoma ser uma doença genética, o diagnóstico deve ser iniciado por uma coleta de informações sobre o histórico familiar do paciente e dos sintomas apresentados. (ARAÚJO, 2013; MEAD et al., 2013).

Outros estudos realizados são os estudos eletrofísicos que podem apresentar polineuropatia axonal progressiva, com predomínio sensorial, e estudos neuropsicológicos os quais mostram que pacientes na quinta década de vida podem apresentar comprometimento da memória. Além desses estudos, a ressonância magnética (RM) e o exame do líquido cefalorraquidiano apresentam grande relevância para esse diagnóstico, uma vez que a RM consegue demonstrar a perda de volume generalizada em pacientes que possuem a doença em um estágio avançado, e que no exame do líquido cefalorraquidiano há elevação da proteína Tau e da S100. Entretanto, antes de ser requisitada uma avaliação neurológica, os pacientes são direcionados para um gastroenterologista para que seja possível realizar uma endoscopia gastrointestinal e biópsia. (MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

TRATAMENTO

Não há cura para as doenças priônicas, sendo elas fatais e, portanto, seu tratamento é apenas de suporte, visando amenizar os sintomas e buscar uma melhor qualidade de vida para os portadores dessas doenças. Ainda assim, observa-se diversos estudos que tentam compreender melhor a patologia e buscar um tratamento realmente efetivo e curativo. (TYLER, 2003).

No tratamento de pessoas que possuem doenças causadas por príons associadas à diarreia e neuropatia autônoma encontram-se mineralocorticóides e medidas de suporte não farmacológicas para os pacientes que apresentavam hipertensão postural. Para pacientes com a doença moderadamente avançada e que relataram perda de peso, vômito e diarreia, foi ministrada a alimentação parental que se mostrou muito eficaz em estabilizar o peso, aliviar as náuseas e diminuir a diarreia. Em alguns casos mais raros foi observado retenção urinária causada pela desnervação da bexiga onde foi realizada uma cateterização

intermitente. (MEAD et al., 2013).

Estudos isolados realizados com amantadina, aciclovir, vidarabina, Interferons e poliânions, demonstraram uma estabilização ou até melhora do quadro, porém esses dados ainda não foram devidamente confirmados. Dessa forma, demonstra-se que a doença causada por príons associada com diarreia e neuropatia autônoma, é uma doença incurável, que necessidade de maiores estudos a fim de buscar um tratamento curativo. (ARAÚJO, 2013; TYLER, 2003).

PREVENÇÃO

Por se tratar de uma doença recém descoberta ainda não se tem dados sobre como favorecer uma prevenção adequada para a doença, aliado a isso tem-se o fato desta patologia ser de transmissão genética, o que dificulta o estabelecimento de uma prevenção efetiva.

As medidas preventivas que se tem disponíveis atualmente estão centradas em prevenir uma piora na qualidade de vida dos portadores e não em prevenir o desenvolvimento dessa doença, sendo assim, estudos recentes recomendam a análise molecular do PRNP em casos de diarreia crônica de etiologia desconhecida associado à neuropatia progressiva, para que esses pacientes possam ser diagnosticados e o tratamento de suporte possa ser estabelecido. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013).

Além disso, a realização de aconselhamentos genéticos, para os portadores, surge como uma possibilidade de conscientização sobre o risco de transmissibilidade do código genético para seus descendentes.

Apesar de estudos em camundongos não terem mostrado a possibilidade de transmissão desses príons por contaminação de instrumental cirúrgico, eles não excluíram a possibilidade de que esses príons, mesmo que de origem genética e humana, possam ser potencialmente infecciosos. Portanto, mais estudos devem ser feitos para uma prevenção mais efetiva ocorra. (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013; MEAD et al., 2010).

REFERÊNCIAS

1. ARAÚJO, Abelardo QC. **Prionic diseases**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 71, n. 9B, p. 731-737, 2013.

2. CAPELLARI, Sabina et al. **Two novel PRNP truncating mutations broaden the spectrum of prion amyloidosis**. Annals of Clinical and Translational Neurology, v. 5, n. 6, p. 777-783, 2018.

3. MEAD, Simon et al. **A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy**. New England Journal of Medicine, v. 369, n. 20, p. 1904-1914, 2013.

4. MEAD, Simon et al. **PATU2 Novel truncation mutation of PRNP causes chronic diarrhoea, sensory neuropathy and autonomic failure associated with prion protein deposition in the cerebral blood vessels and small bowel**. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 81, n. 11, p. e24-e24, 2010.

5. SCHMITZ, Matthias et al. **Hereditary human prion diseases: An update**. Molecular neurobiology, v. 54, n. 6, p. 4138-4149, 2017.

6. THEMISTOCLEOUS, Andreas C. et al. **Late onset hereditary sensory and autonomic neuropathy with cognitive impairment associated with Y163X prion mutation**. Journal of neurology, v. 261, n. 11, p. 2230-2233, 2014.

7. TERRY, Cassandra; WADSWORTH, Jonathan DF. **Recent advances in understanding mammalian prion structure: A mini review.** Frontiers in molecular neuroscience, v. 12, p. 169, 2019.

8. TYLER, Kenneth L. **Creutzfeldt–Jakob disease**. New England Journal of Medicine, v. 348, n. 8, p. 681-682, 2003.

RELATOS DE CASOS: DOENÇA CAUSADA POR PRÍON ASSOCIADA COM DIARREIA E NEUROPATIA AUTÔNOMA

Data de aceite: 02/09/2023

Gabriel Henrique Carneiro Junqueira
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-3295-6010

Karen dos Reis Bracci
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-2500-2865

Yasmin Teixeira Nunes
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0006-3338-7880

Ray Braga Romero
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3603-6067

RELATO DE CASO 1

Paciente masculino, inicialmente com 33 anos com uma síndrome autonômica profunda que tinha como característica diarreia aquosa, dor abdominal e urgência fecal. Aos 38 anos apresentou disfunção erétil, e, ainda na sua terceira década, foram notadas dormência distal e parestesia, acompanhada por fraqueza distal em suas mãos e pernas, que progrediram gradualmente (MEAD et al., 2013).

Na quarta década desenvolveu uma falha autonômica, a qual gerou uma significativa hipotensão postural acompanhada de uma queda na pressão arterial de 135/95 mmHg para 95/65 mmHg em pé. A hipotensão foi manejada com spray nasal noturno DDAVP e uma dieta rica em sal. Aos 42 anos apresentou incontinência urinária que foi tratada com um cateter urinário permanente (MEAD et al., 2013).

Segundo seus familiares, a partir dos 55 anos passou a ficar cada vez mais inquieto, confuso intermitentemente, teve uma notável mudança de personalidade e passou a sofrer de insônia, tudo isso teria perdurado aproximadamente dez anos (MEAD et al., 2013). Insônia e disautonomia é comumente associada a

doenças causadas por príons (ARAÚJO, 2013). Com 57 anos foi realizada uma biópsia do nervo sural, a qual evidenciou perda severa de axônios mielinizados e não mielinizados, sem regeneração significativa; nenhuma mielina amplamente espaçada foi relatada e acumulação amilóide não foi detectada usando coloração com vermelho do Congo ou exame ultraestrutural. Ele, em adição, relatou duas crises generalizadas, na idade de 52 e 62 (MEAD et al., 2013).

Com 58 anos passou a exigir uma cadeira de rodas fora de casa, devido à ataxia sensorial, mas conseguia se locomover dentro de casa. Além disso, se queixava de dores agudas nas solas dos pés. Nessa idade foi feito um exame neurológico que evidenciou alguns estalares de lábios e movimentos com o nariz involuntários, e também um exame de nervos cranianos, o qual se mostrou sem alterações, exceto por ausência de reação de pupila à luz. Ademais, foi apresentada perda distal acentuada dos membros junto com redução de 4⁄5 da força nos músculos distais dos membros superiores e inferiores, todos os reflexos dos tendões se mostravam ausentes, e as respostas plantares eram flexoras, e não haviam características cerebelares óbvias. Nos membros superiores foi constatado que todas as modalidades sensoriais estavam intactas, porém, sensação à luz, toque e a pontadas estavam ausentes abaixo do joelho, sensação de vibração ausente e sentido de posição conjunta reduzido, ambos no tornozelo. Havia uma marcha de "passos altos" e sinal de Romberg positivo (MEAD et al., 2013).

Ao longo de sua vida, necessitou de inúmeras longas admissões hospitalares por severas e incessantes diarreias e, inicialmente, foi tratado com suplementação de enzima pancreática e octreotida subcutânea, e, posteriormente precisou de nutrição parenteral via cateter de Hickman. Sua dor neuropática foi tratada com carbamazepina (MEAD et al., 2013).

Aos 62 anos ele consentiu com a doação de seu cérebro para o Queen Square Brain Bank for Neurological Disorders, UCL Institute of Neurology, em Londres, de acordo com os protocolos eticamente aprovados, e descreveu seus próprios sintomas em um questionário como movimentos bruscos involuntários, lentidão de movimentos, piora do equilíbrio com quedas frequentes, perda de memória, esquecimento, confusão ocasional e depressão. Aos 66 anos morreu de broncopneumonia (MEAD et al., 2013).

Ademais, outros exames e testes foram relatados, sendo eles:

Estudos neurofisiológicos demonstraram uma neuropatia sensório motora axonal severa com SNAPs surais ausentes, ausência de respostas motoras nos músculos distais e amplitudes de CMAP atenuadas nos músculos proximais com velocidade de condução ligeiramente reduzida. EMG evidenciou denervação parcial crônica. O teste de função autonômica revelou severa hipotensão postural: a pressão arterial supina foi 110/63 mmHg,

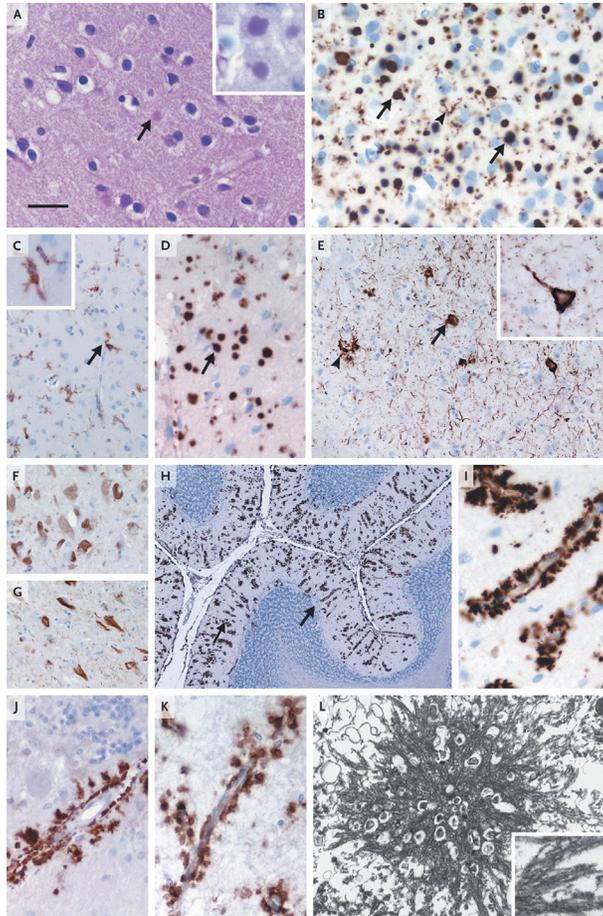
caindo para 55/15 mmHg após um minuto de uma inclinação da cabeça de 45°. A resposta pressórica foi preservada ao exercício isométrico, aritmética mental e frio cutâneo. Houve uma queda anormal da pressão sanguínea durante exercícios físicos, mas uma queda mínima da pressão arterial com clonidina. Teste genético para mutações de transtirretina comuns e SPECT1 foram negativas (MEAD et al., 2013).

Exames de sangue: uréia e eletrólitos, testes de função hepática, testes de função tireoidiana, glicose, B12, folato, hemograma completo, VHS, PCR, sorologia treponêmica, triagem de autoanticorpo, estavam normais ou negativos. A eletroforese de proteínas demonstrou uma paraproteinemia IgM a 4.2g/dl na presença de uma biópsia de medula óssea normal (os médicos que o tratavam sugeriram que esse achado foi acidental à neuropatia). O ecocardiograma estava normal (MEAD et al., 2013).

Através de amplificação por PCR específica de alelos e sequenciamento de DNA de pacientes com mutação do Y163X foi descoberto que a mutação de terminação no códon 163 está ligado à valina no códon 129. O paciente em questão era heterozigoto no códon polimórfico PRNP 129 (MEAD et al., 2013). O que evidencia uma alteração genética intimamente relacionada ao desenvolvimento de doença neurodegenerativa hereditária (MEAD et al., 2010).

O caso apresentado relata um paciente com doença priônica associada à diarreia e neuropatia autonômica, a qual é decorrente da mutação do gene PRNP, no códon Y163X, que resulta em uma forma truncada da PrP, ocasionando ausência da âncora que prenderia a proteína em membranas celulares. Dessa forma, ela pode flutuar nos líquidos fisiológicos, migrar para outros tecidos e se acumular no cérebro e em órgãos periféricos. Essa mutação foi encontrada em associação com valina no resíduo de príon polimórfico de proteína 129. Diferentemente de outras doenças priônicas humanas conhecidas, esta apresenta deposição generalizada de proteína priônica amilóide em órgãos sistêmicos, tem manifestação não neurológica e progride lentamente (CAPELLARI et al., 2018; MEAD et al., 2013).

A condição é um desafio para o diagnóstico por possuir um quadro clínico excepcionalmente longo e distinto. Os portadores, porém, apresentam alguns sinais similares, como observado no caso relatado: diarreia crônica por volta dos 30 anos, seguidos por insuficiência autonômica e polineuropatia sensorial periférica, e entre 40 e 50 anos podem cursar com declínio cognitivo e convulsões. A expectativa de vida média para os pacientes acometidos é de 57 anos (MEAD et al., 2010; MEAD et al., 2013).

FIGURA 1

Análises neuropatológicas de tecido cerebral. Córtex frontal- estruturas eosinofílicas redondas no neurópilo (seta), estruturas coradas com reagente de Schiff **(A)**; córtex frontal- ainda que neurônios e astrócitos não estivessem corados, abundantes depósitos densos espalhados no neurópilo cortical foram revelados por coloração imuno-histoquímica para proteína priônica (setas). Ademais, estruturas imunorreativas de proteína priônica com aparência morfológica de micróglia ativada também se apresentaram no córtex (ponta da seta) **(B)**; córtex frontal- presença de micróglia ativada confirmada por meio de coloração imuno-histoquímica para CR3/43 (seta, com ampliação inserida) **(C)**; córtex temporal- depósitos corticais foram fortemente imunorreativos para o componente amilóide P (seta) **(D)**; córtex frontal- doença de tau na forma de emaranhados neurofibrilares (seta, com ampliação inserida), fios de neurópilos e um pequeno número de neurites anormais (ponta da seta) revelados por análise imuno-histoquímica de proteína Tau **(E)**; subículo- emaranhados neurofibrilares compostos por uma mistura de três isoformas de Tau repetidas **(F)**; subículo- quatro isoformas de proteína Tau indicando doença de tau com composição bioquímica semelhante à encontrada na doença de Alzheimer **(G)**; cerebelo- deposição abundante da proteína priônica na camada molecular no cerebelo (setas) **(H)** onde estava predominantemente localizado nas paredes de pequenos vasos sanguíneos que se estendem para o neurópilo adjacente **(I)** e foi fortemente imunorreativo para o componente amilóide P **(J)**; cerebelo- presença de proteína priônica não mutante em depósitos, mostrada com o uso de um anticorpo C-terminal específico, Pri-917 **(K)**; córtex temporal- análise ultraestrutural confirmando a presença de placas amilóides corticais (ampliação mostrado detalhes) **(L)** (MEAD et al., 2013). A barra de escala (mostrada apenas em **A**) representa 25 µm nas figuras **A**, **B**, **D**, **I**, **J** e **K** e as inserções em **C** e **E**, e 10 µm nas inserções da figura **A**; 50 µm em **C**, **E**, **F** e **G**; 260 µm em **H**; e 0,7 µm em **L** e 290 nm na inserção. Coloração: hematoxilina eosina em **A**, com ácido periódico-Schiff na inserção; ICSM 35 em **B**, **H** e **I**; CR3/43 em **C**, incluindo a inserção; componente P amilóide em **D** e **J**; análise imuno-histoquímica de proteína Tau em **E**; análise imuno-histoquímica de proteína Tau de três repetições em **F**; análise imuno-histoquímica de proteína Tau de quatro repetições em **G**; e anticorpo Pri-917 em **K**. A imagem em **L** e sua inserção são micrografias eletrônicas, portanto, nenhum anticorpo foi usado (MEAD et al., 2013).

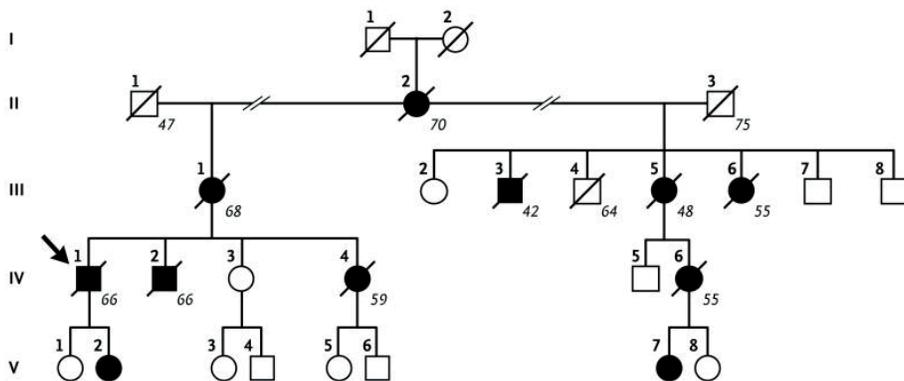
RELATO DE CASO 2

Paciente do sexo masculine, 40 anos, desenvolveu uma síndrome aguda de diarreia secretória, cuja manifestação predominante é o aumento do número de evacuações 3-4 x/dia de natureza aquosa e em grandes volumes. Essa condição pode ser causada por toxinas ou agentes infecciosos, drogas e tumores produtores de hormônios. Já em relação a quinta década ficou marcada pelo aparecimento da impotência sexual, impedindo-o de manter uma ereção firme para a relação sexual, assim como a hipotensão postural que é caracterizada pela queda da pressão sistólica > 20 mmHg ao assumir a posição ortostática. Nessa mesma época, foi necessário a inserção de um cateter suprapúbico para o tratamento da incontinência urinária que surgiu concomitantemente à uma severa neuropatia sensorial-motora associada com a formação de úlceras localizadas nos pés. Próximo do fim da década de 50 percebeu-se que o indivíduo desenvolveu uma deterioração da sua capacidade cognitiva de adquirir novas informações além de ter tido sua memória flutuante alterada. O paciente em questão foi a óbito na sua 7ª década devido a intercorrências oriundas de uma insuficiência renal aguda (MEAD et al., 2013).

Ao fazer a avaliação física do paciente deitado e com 58 anos, constatou-se os seguintes valores PA 167/109 mmHg, pulso 73 bpm; já em pé BP 69/45 Pulso de mmHg 90 em 1 min e pulso de 67/40 mmHg de 90 em 3 minutos. Perante a análise dos aparelhos: cardiovascular, respiratório e ao exame abdominal não foi constatado nenhuma anormalidade. Ao utilizar o Addenbrooke ‘s Cognitive Examination, instrumento de alta especificidade e sensibilidade para avaliar níveis de demência em estágio leve, percebe-se que o paciente teve uma classificação de 38/100. Na observação da sua clareza, repetição e percepção da fala eram normais. O médico que fez sua avaliação notou um tremor postural fraco dos membros inferiores levando assim a quadro de ataxia ou inatividade de marcha desses componentes. Vale ressaltar, que a postura e os reflexos dos indivíduos também foram comprometidos. O estudo dos nervos cranianos e do seu tom estavam normais. Percebe-se uma instabilidade e desgaste na porção distal do corpo. Em comparação, os reflexos dos tendões dos membros superiores estavam adequados quando comparados com os dos membros inferiores cuja resposta estava ausente. A vibração presente no pulso e no joelho teve uma queda, de acordo com a percepção do paciente. Assim como, a interpretação de uma picada foi reduzida em uma distribuição de luvas e meias (MEAD et al., 2013).

A análise do sangue do indivíduo em questão, incluindo a busca pelos autoanticorpos e eletroforese de proteínas foram normais. A imuno-histologia PrP não foi feita, enquanto a biópsia retal não demonstrou evidências da presença de uma deposição de amilóide. A partir da observação da neurofisiologia do paciente, nota-se respostas sensoriais e motoras

irrisórias ou nulas nos membros superiores, levando a uma conclusão de um quadro de neuropatia sensorial-motora axonal grave. Já em sua quinta década de vida o paciente realizou uma tomografia computadorizada no cérebro que se apresentou sem alterações. Já em relação ao EEG realizado, este demonstrou uma atividade irregular e lenta dando indícios de uma encefalopatia (MEAD et al., 2013).

FIGURA 2

Linhagem de Família com Mutação PRNP Y163X. Associada a Diarreia Crônica e Insuficiência Autonômica. A árvore genealógica da família em questão apresenta um padrão de transmissão com caráter dominante. A simbologia utilizada no gráfico coloca os quadrados para se referirem aos homens, enquanto o círculo refere-se às mulheres, já caso sua coloração esteja preenchida indica casos de existência da doença. O probando está demarcado pela seta em negrito. Os números abaixo das pessoas indicam a idade em que foram a óbito. Os indivíduos da geração 2 e 3 não foram avaliados neste estudo. (MEAD, et al., 2013)

Pacientes como o apresentado são acompanhados por toda a vida devido a alta complexidade de seus casos. Muitas vezes o tratamento é direcionado pelos sintomas apresentados, não havendo medicação específica contra príons, ou outro tratamento. O acompanhamento e a inserção de tratamento paliativo devem ser discutidos com o paciente e familiares, deve haver conscientização sobre as condições do paciente. (ARAÚJO, 2013).

RELATO DE CASO 3

Paciente do sexo feminino, com 30 anos de idade, começou a apresentar diarreia aquosa em uma frequência de 6 vezes ao dia em 10 anos. Após ir ao gastroenterologista foi diagnosticada com "intestino irritável". Aos seus 39 anos, desenvolveu um esvaziamento vesical incompleto e devido a isso necessitou de uma cateterização. Com 40 anos apresentou olhos secos e hipotensão postural, e, além disso, foi notado inicialmente também nessa idade uma dormência distal e parestesias nos pés que progrediram de forma gradual com dor neuropática e fraqueza. Foi tratada para dor neuropática com Carbamazepina, Gabapentina e Amitriptilina, já para a hipotensão postural foi prescrito Fludrocortisona. Aos

50 anos, foi inserido um tubo de alimentação PEG (gastrostomia endoscópica percutânea) em busca de controlar a disfunção da paciente (MEAD et al., 2013).

Vale ressaltar que doenças priônicas são fatais, apesar do esforço de tratamento. Os cuidados de suporte, portanto, é de suma importância. Apesar de relatos de casos que apresentam estabilização ou melhora após o tratamento, eles não são regra, e, sim, casos isolados. (ARAÚJO, 2013).

Com 52 anos, ela primeiramente desenvolveu paranóia, agressividade e alguns sintomas depressivos durante uma internação hospitalar e recebeu tratamento com Mirtazapina. Nesta idade também foram aparentes alguns problemas de memória e aos 55 anos possuía confusão intermitente. Não possui história de convulsões, distúrbios do sono e mioclonias (MEAD et al., 2013).

Aos 56 anos ficou gravemente doente e necessitou de uma internação hospitalar prolongada. Ela estava apresentando diarréia, vômitos, perda de peso e confusão mental. Com relação à diarreia, não houve responsividade ao tratamento com antibiótico, loperamida, opiáceos ou a medidas dietéticas e seu peso apenas foi controlado com nutrição parenteral via linha Hickman. A paciente faleceu aos 59 anos e foi realizada uma autópsia completa (MEAD et al., 2013).

Com relação aos exames, aos 49 anos foi revelado que a pressão arterial da paciente em decúbito dorsal era 129/75 mmHg caindo para 100/68 mmHg quando ela se encontrava em pé. Ela apresentou também uma redução da sensação de picada de alfinete e de temperatura até os joelhos, além de diminuição do sentido de vibração e posição articular até os tornozelos. O Teste de Romberg deu positivo, todos os reflexos ausentes e teve a presença de atrofia distal e fraqueza dos extensores dos dedos do pé (MEAD et al., 2013).

Foi realizada em 2003 uma avaliação neuropsicológica detalhada que mostrou um QI verbal de 80 e QI de desempenho 92, isso reflete um declínio cognitivo significativo. Foi percebido também, através do Teste de Memória de Reconhecimento para Palavras e Faces, que as funções de memória da paciente estavam severamente afetadas, além disso, o desempenho dela no Teste de Ortografia de Dificuldade Gradual foi ruim (MEAD et al., 2013).

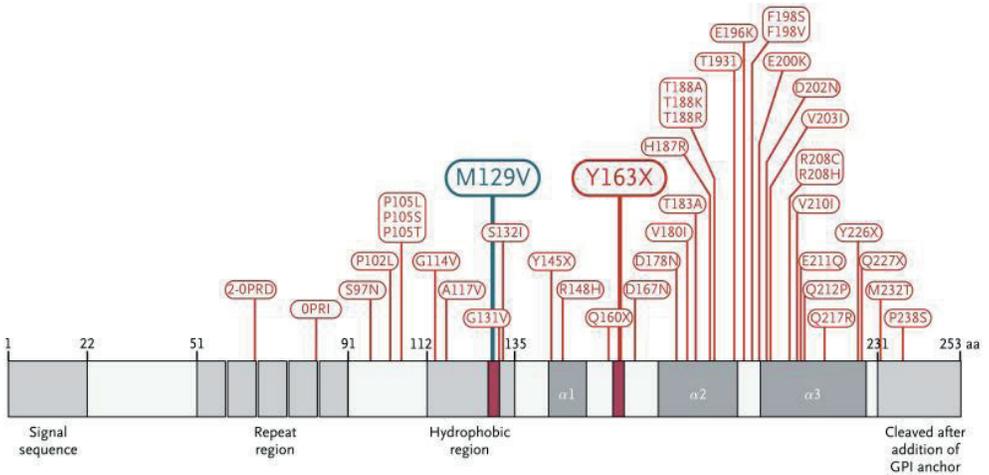
Em 2006 aconteceu um declínio na função intelectual geral com QI verbal 67 e QI de desempenho 72, ademais, a maioria de seus aspectos de cognição foram mais prejudicados enquanto que a função visuoespacial e a práxis permaneceram intactas. Com relação aos exames de sangue, a eletroforese de proteínas séricas resultou como normal, além de um ecocardiograma também dentro da normalidade. Ademais, foi feita uma biópsia retal que estava histologicamente normal e sem evidência de deposição de amilóide, porém, não

estava disponível para um estudo adicional e nenhuma imunohistologia PrP foi feita (MEAD et al., 2013).

A paciente também foi submetida a um encefalograma que não mostrou nenhuma alteração específica de doença priônica. Além disso, foram feitos estudos neurofisiológicos que mostraram uma polineuropatia axonal sensitiva e motora com o envolvimento de pequenas fibras (MEAD et al., 2013).

Em 10 anos, houve uma deterioração progressiva nas amplitudes dos potenciais de ação sensitivos (SNAP) e motores (CMAP) que começou nas pernas antes de afetar as extremidades superiores. Ademais, a paciente também apresentou uma desaceleração leve da velocidade de condução e desaceleração proporcional de latências entre as ondas F que pode ser uma consequência de um dropout de axônios. A eletromiografia mostrou uma neurogênese crônica com alterações no tibial anterior e fibular terceiro (MEAD et al., 2013).

Dessa maneira, quando se analisa o quadro da paciente acima é possível perceber algumas ligações com uma doença causada por príon associada com diarréia e neuropatia autônoma. Os pacientes que possuem essa doença apresentam uma diarreia crônica com insuficiência autonômica e uma polineuropatia periférica axonal que é predominantemente sensorial e se inicia na vida adulta. Além disso, também é relatado um declínio cognitivo e convulsões quando os pacientes atingem a faixa de 40 a 50 anos. Os amilóides priônicos começam a se distribuir pelos nervos periféricos e órgãos internos das pessoas acometidas, dessa forma, os sintomas periféricos são predominantes no início e os do sistema nervoso central ocorrem mais tardiamente. Nesse viés, após análise do caso é possível dizer que a paciente citada acima possui a maioria dos mesmos sintomas que são descritos (MEAD et al., 2013).

FIGURA 3

Nova mutação PRNP Y163 ligada ao códon 129 valina. Em vermelho no seguinte diagrama estão as mutações conhecidas ou potencialmente patogênicas. Este é um diagrama esquemático do gene que codifica a proteína príon PRNP e as características estruturais se encontram na barra. Em azul é mostrado o polimorfismo do códon 129 (M129V), um polimorfismo comum em pessoas saudáveis e importante modificador do fenótipo da doença priônica. As duas barras em vermelho mostram a localização do polimorfismo do códon 129 e a mutação Y163X. GPI denota âncora de glicosilfosfatidilinositol. (MEAD, et. al., 2013).

REFERÊNCIAS:

1. ARAÚJO, Abelardo QC. **Prionic diseases**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 71, n. 9B, p. 731-737, 2013.

2. CAPELLARI, Sabina et al. **Two novel PRNP truncating mutations broaden the spectrum of prion amyloidosis.** Annals of Clinical and Translational Neurology, v. 5, n. 6, p. 777-783, 2018.

3. MEAD, Simon et al. **A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy.** New England Journal of Medicine, v. 369, n. 20, p. 1904-1914, 2013.

4. MEAD, Simon et al. **PATU2 Novel truncation mutation of PRNP causes chronic diarrhoea, sensory neuropathy and autonomic failure associated with prion protein deposition in the cerebral blood vessels and small bowel**. Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry, v. 81, n. 11, p. e24-e24, 2010.

CAPÍTULO 15

KURU

Data de aceite: 02/09/2023

Verônica Galvão Brunhara
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-8308-331X

Ana Clara Salviano Machado
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0003-1091-106X

Diego Vilela Amaral
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-2531-8376

Gérsika Bitencourt Santos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-0849-2786

INTRODUÇÃO

Kuru, a primeira doença priônica, foi descoberta por D. Carleton Gajdusek e originou-se na população Fore, na Nova Guiné. Ela recebeu esse nome pois Kuru significava "tremendo de febre ou frio", clínica característica dos pacientes acometidos. Além disso, também foi a primeira doença priônica transmitida para primatas não humanos com tecido cerebral derivado de autópsia e foi classificada como uma encefalopatia espongiforme transmissível. (LIBERSKI et al., 2019).

Ela faz parte de um grupo de doenças neurodegenerativas fatais biologicamente únicas, que tem como recurso a conversão pós-traducional de codificação de host, proteína priônica celular (PrPC) a uma isoforma anormal, designada PrPSc. O processo da doença pode ser desencadeado por mutações hereditárias da linhagem germinativa no gene da proteína priônica humana (PRNP), infecção com tecido infectado pelo príon ou por eventos raros que geram PrPSc. (COLLINGE, 2001).

A susceptibilidade genética é importante tanto em casos esporádicos quanto em formas adquiridas de doença priônica humana. O PrP humano tem um polimorfismo comum, com metionina ou

valina presente no resíduo 129. (COLLINGE, 2001).

Assim como na doença de Creutzfeldt-Jakob, a homozigosidade no códon 129 (Met Met ou Val Val), está muito presente em pacientes com Kuru. Por outro lado, entre mulheres com mais de 50 anos de idade, há mais heterozigosidade (129 Met Val), o que confirma na vantagem heterozigótica com relação à sobrevivência de pacientes com Kuru. (COLLINGE et al, 2006; MEAD et al., 2008).

A tipagem molecular dos casos de Kuru baseados na mobilidade eletroforética das bandas des, mono e diglicosiladas de PrPSc após a digestão da proteinase K (presente nos cérebros dos indivíduos e adquiridos com o canibalismo) e encontraram os quatro principais tipos de PrPSc. Existe, ainda, outra classificação baseada em apenas dois tipos de PrPSc, porém o acordo entre defensores de nenhuma das classificações foi alcançado. (WADSWORTH et al., 2008).

ETIOLOGIA

A princípio, pesquisadores acreditavam que a etiologia da doença de Kuru era hereditária, visto que acometia pessoas da mesma tribo de nativos na Nova Guiné, os Fore. Já esses nativos acreditavam que a Kuru era resultado de alguma feitiçaria praticada por algum oponente. Para eles, isso aconteceria quando um feiticeiro ganhava uma parte do corpo da vítima, alimentos parcialmente consumidos ou até mesmo uma peça de roupa e colocava esses itens em folhas e encadernações feitas em um "pacote kuru", que era enterrado em um terreno pantanoso. À medida que o pacote se desintegrava, o tremor característico da Kuru era registrado no corpo da vítima. (LIBERSKI et al., 2019).

Embora a etiologia da Kuru fosse considerada infecciosa, os pacientes acometidos não apresentavam clínica meningoencefálica, pleocitose no líquor ou proteinorraquia, bem como ausência de sinais de patologia cerebral inflamatória na autópsia. Nem mesmo estudos ambientais, genéticos e tentativas de transmissão a roedores obtiveram sucesso na descoberta de uma hipótese sustentável para a verdadeira causa da doença. (LIBERSKI et al., 2019).

Porém, após estudos com inoculações de materiais cerebrais de pacientes com kuru em chimpanzés, foi descoberto que a verdadeira etiologia era o canibalismo praticado por essa tribo, onde eles se alimentavam do cérebro dos falecidos em busca de adquirir conhecimento. Ao alimentarem-se dos cérebros, também era adquirido o príon causador da Kuru. Dessa forma, os príons alteram as células nervosas e formam um tecido cerebral anormal, gerando lesões progressivas e irreversíveis. (ASHER et al., 1993; LIBERSKI et al., 2019).

EPIDEMIOLOGIA

Nas décadas de 1940 e 1950, houve um aumento da incidência de Kuru, atingindo uma taxa de mortalidade de aproximadamente 3,5% em pessoas das aldeias Fore. Essa taxa de mortalidade não foi igual entre homens e mulheres, causando uma distorção dos parâmetros populacionais, atingindo valores de 1:1,67 até 1:1,3 (proporção mulher-homem). Além disso, foi verificado que a transmissão de Kuru para crianças parou na década de 50 quando o canibalismo deixou de ser praticado, visto que havia quase total ausência de casos em crianças nascidas após 1954. (LIBERSKI et al., 2019).

Percebeu-se que quando irmãos eram infectados por Kuru, eles tendiam a morrer na mesma idade, o que sugeria que essa infecção ocorreu com a mesma idade. Isso levou os pesquisadores a fazerem um cálculo de idade mínima de exposição, que para homens era de 1 a 6 anos. (LIBERSKI et al., 2019).

CARACTERIZAÇÃO

A febre Kuru caracteriza-se por ser uma rara doença neurodegenerativa, infecciosa, causada por um príon. Os cientistas se interessaram no kuru, principalmente porque mostra como as doenças causadas por príons podem ser transmitidas de pessoa a pessoa.

Até o início da década de 60, kuru era bem comum em Papua Nova Guiné. Provavelmente os príons eram adquiridos durante um ritual funerário, que consistia em comer os tecidos de um parente morto como sinal de respeito (canibalismo ritual). (ASANTE et al., 2015).

O kuru provavelmente começou quando os tecidos contaminados com príons de uma pessoa com a doença de Creutzfeldt-Jakob eram comidos. O kuru era mais frequente entre as mulheres e as crianças, porque a elas era dado o cérebro para comer, o qual era o mais infeccioso. Esses rituais foram proibidos desde a década de 50 e o kuru foi praticamente eliminado. (ASANTE et al., 2015).

Hoje em dia, poucas pessoas desenvolvem kuru, se houver. Entretanto, foram relatados onze casos de kuru entre 1996 e 2004. Esses casos sugerem que, depois que uma pessoa for infectada, pode levar mais de 50 anos para começarem a surgir os sintomas. (ASANTE et al., 2015).

ALTERAÇÕES

No Kuru, as alterações estão limitadas à substância cinzenta cerebelar. A microscopia eletrônica pode identificar estruturas como as “fibrilas associadas ao Scrapie” ou os chamados “príons rods” (constituídos de dois filamentos de 4-6nm de diâmetro

helicoidais). Placas podem estar presentes com propriedades de coloração amilóide em cerebelos de pacientes com Kuru. Também podem ser encontradas placas "floridas" (placas imuno-reativas do PrP e têm um centro eosinofílico com periferia clara, envolvidos pelas alterações espongiformes). (OKAMOTO, 2004).

SINTOMAS

Quando há a manifestação dos sintomas, o paciente vai a óbito dentro de, no máximo, 1 ano. Todavia, tipicamente a maior parte dos pacientes morrem dentro de 3 a 6 meses. Estes príons levam a alterações nas células nervosas, com consequente formação de tecido cerebral anormal, ocasionando lesões progressivas e incuráveis no cérebro. (LIBERSKI et al., 2012).

Existem três estágios da febre Kuru, de acordo com a evolução das manifestações clínicas. São a fase ambulatorial, caracterizada por tremores generalizados, perda de coordenação dos movimentos, disartria e presença de danos cerebrais incipientes. O estágio sedentário, que caracteriza-se pela perda de capacidade de deambular de modo independente, tremores mais severos, ataxia e sintomas psiquiátricos como instabilidade emocional, depressão e bradipsiquia, (durante esta fase, a degeneração muscular ainda não é evidente e os reflexos tendinosos encontram-se preservados) e a fase terminal, a qual consiste na perda da independência, ataxia severa, tremores, disartria, incontinência urinária e fecal, disfagia, ulcerações cutâneas e convulsões que levam à morte. (LIBERSKI et al., 2012).

DIAGNÓSTICO

No decorrer da doença era esperado o aparecimento clínico de tremores "tiritantes" e ataxia cerebelar insidiosa, que progrediam até a incapacitação total e óbito. Inicialmente era observado instabilidade da marcha e postural, juntamente com ataxia distal dos membros superiores e também dos olhos, além da dificuldade de fala. Indícios de cefaleia e dores em membros eram notados em alguns pacientes. Nessa fase, os tremores eram desordenados e com resposta branda de hipersensibilidade ao frio, com uma importante pista diagnóstica precoce, que consistia na inabilidade de se equilibrar em um único pé apoiado. (ARAUJO e DE OLIVEIRA, 1998).

Com o avanço da doença, em segundo estágio, a deambulação sem algum tipo de apoio não é mais possível. A dificuldade de fala e a ataxia progridem e apresenta-se uma rigidez associada a mioclonias. (ARAUJO e DE OLIVEIRA, 1998).

Na fase terminal, a todos os achados descritos se tornam exacerbados incapacitando

o paciente, o qual apresenta flacidez generalizada, sinais de comprometimento do bulbo, incontinência tanto urinária, quanto fecal, sendo incapaz, também, de ingerir sólidos ou líquidos pela grave disfagia presente. (ARAUJO e DE OLIVEIRA, 1998).

Além desses sinais clínicos, a neuropatologia mostra alterações espongiformes e vacúolos intraneuronais no córtex cerebral e neurônios binucleados proeminentes.

Entre os exames clínicos, em geral para doenças priônicas, o teste para enzimas e proteínas do sangue e do líquor pode detectar achados característicos. Eletroencefalograma e ressonâncias magnéticas são importantes para descartar outras doenças e evidenciar estágios avançados de lesões e, avançando na especificidade, certas proteínas só são reveladas por procedimentos cirúrgicos que retiram tecidos do cérebro, sendo um método invasivo arriscado in vivo. (LIBERSKI et al., 2012).

TRATAMENTO

Apesar de não se ter um tratamento eficaz para doenças priônicas em geral, vários compostos estudados mostraram ter efeitos limitados em modelos animais. A maioria deles, infelizmente, mostra significância somente quando administrados tempos antes do início clínico ou são de alta toxicidade ou biodisponibilidade. Esses compostos têm como base estabilizar a proteína causadora e impedir sua replicação. Não há bases consistentes para uso de vacinas ou qualquer outro tipo de imunização passiva e, portanto, ao decorrer da doença é importante priorizar o cuidado paliativo humanizado, sempre focando no paciente, minimizando o máximo possível de sintomas, e nos familiares. (ARAUJO e DE OLIVEIRA, 1998; COLLINGE, 2001).

PREVENÇÃO

A transmissão da doença de kuru se deve às práticas de endocanibalismo que aconteciam na área remota de Papua Nova Guiné, em que se resultava na passagem de príons de humano para humano. Logo a prevenção consiste em evitar a ingestão do príon, que é o agente causador. (LIBERSKI et al., 2012)

REFERÊNCIAS

1. ARAUJO, Abelardo de Queiroz Campos; DE OLIVEIRA, André Luiz dos Anjos. **Doenças por prions**. Revista Neurociências, v. 6, n. 1, p. 33-46, 1998.

2. ASHER, D. M. et al. **Transmission of human spongiform encephalopathies to experimental animals: comparison of the chimpanzee and squirrel monkey**. Developments in biological standardization, v. 80, p. 9-13, 1993.

3. ASANTE, Emmanuel A. et al. **A naturally occurring variant of the human prion protein completely prevents prion disease**. Nature, v. 522, n. 7557, p. 478-481, 2015.

4. COLLINGE, John. **Prion diseases of humans and animals: their causes and molecular basis**. Annual review of neuroscience, v. 24, n. 1, p. 519-550, 2001.

5. COLLINGE, John et al. **Kuru in the 21st century—an acquired human prion disease with very long incubation periods**. The Lancet, v. 367, n. 9528, p. 2068-2074, 2006.

6. LIBERSKI, Pawel P. et al. **Kuru: genes, cannibals and neuropathology**. Journal of Neuropathology & Experimental Neurology, v. 71, n. 2, p. 92-103, 2012.

7. LIBERSKI, Paweł P. et al. **Kuru, the first human prion disease**. Viruses, v. 11, n. 3, p. 232, 2019.

8. MEAD, Simon et al. **Genetic susceptibility, evolution and the kuru epidemic**. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, v. 363, n. 1510, p. 3741-3746, 2008.

9. OKAMOTO, Ivan Hideyo. **Encefalopatia Espongiforme Sub-aguda: Demências priônicas**. Revista Neurociências, v. 12, n. 1, p. 21-23, 2004.

10. WADSWORTH, Jonathan DF et al. **The origin of the prion agent of kuru: molecular and biological strain typing**. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, v. 363, n. 1510, p. 3747-3753, 2008.

CAPÍTULO 16

RELATOS DE CASOS: KURU

Data de aceite: 02/09/2023

Luiza D'Ottaviano Cobos
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3617-8495

Laiane Silva Pires
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-5886-5387

Laís Bruzadelli Franco de Carvalho
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-6831-3172

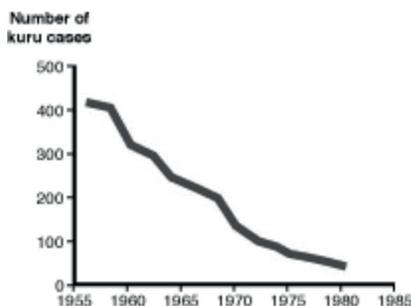
Ray Braga Romero
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3603-6067

INFORMAÇÃO ADICIONAL

Kuru é classificada como uma patologia neurodegenerativa, de evolução fatal, em média em 12 meses, desvendada como sendo uma encefalopatia espongiforme transmissível, causada por um agente príon (kuru), encontrada principalmente entre habitantes de *Okapa*, da província de Eastern Highlands de Papua Nova Guiné, na Oceania. Tal população é denominada de *Fore*, a qual perpetua costumes e culturas envolvendo práticas locais de sepultura associadas ao consumo mortuário, possibilitando a transmissão e contaminação oral através da ingestão de tecidos infectados, principalmente tecido encefálico. Em paralelo, por questões culturais e de participação em tais práticas e rituais mortuários, registros mostram um predomínio de incidência no sexo feminino (a cima da segunda década de vida) e em crianças de ambos os sexos. São incluídos na discussão epidemiológica fatores de suscetibilidade genética e de resistência ou imunidade à infecção oral por doenças de príons. (ALPERS, 1964; ALPERS, 2008; COLLINGE et al., 2008; GLASSE, 1967).

A clínica consiste em uma ataxia cerebelar progressiva, sendo normalmente iniciada por cefaleias, parestesia nos quatro membros e dores articulares, considerados

como um pródromo sintomatológico. A clínica é classificada em 4 estágios de progressão, a qual normalmente se dá de forma acelerada, considerando o tempo curto de perda do paciente. A evolução entre o pródromo e a perda da capacidade de se locomover sem apoio marcam a progressão do primeiro estágio, denominado como ambulatorial, para o segundo estágio, denominado como sedentário. A partir de então, hiperreflexia, alterações musculares, espasmódicas e de humor são comuns nesse estágio. O terceiro estágio é marcado por uma ataxia severa, sinais de hipotonia e hiperreflexia, disfagia progressiva e envolvimento de tronco cerebral estão presentes, resultando em falência respiratória, levando ao quarto estágio, caracterizado apenas por uma propagação do estado terminal do paciente. (ALPERS, 1964; ALPERS, 2008; COLLINGE et al., 2008; GLASSE, 1967).

FIGURA 1

Exibe os números de casos de anos em seus respectivos anos (PRUSINER, 1997).

RELATO DE CASO 1

Paciente do sexo masculino, 42 anos, de Awande, na província de Papua Nova Guiné Oriental. Em 1976, iniciou seu trabalho em uma plantação em Bougainville e, em 1977, notou o início de uma fraqueza nas pernas com ataxia, a qual foi aumentando gradualmente. Entretanto, continuou suas atividades normalmente até março de 1978. Após um mês, ele se apresentou em um hospital governamental em Nonga, no leste da Nova Bretanha, queixando de dor de cabeça occipital, dor no pescoço e nas pernas e grave distúrbio de marcha. A rigidez no pescoço e o sinal de Kernig estavam ausentes. Durante os exames, percebeu-se que o paciente estava sonolento e que sua temperatura era de 39 °C. Além disso, foi notado que havia uma grande piomiosite sobre a omoplata com linfadenopatia axilar. Em questões neurológicas, notou-se que o homem estava confuso e desorientado. Não havia fotofobia, nistagmo ou distúrbio do olhar e os nervos cranianos estavam intactos. Não havia nenhum sacudimento da mandíbula, as pupilas estavam normais e o exame oftalmológico não revelou nenhuma anormalidade. (SCRIMGEOUR et

al., 1983).

Alguns reflexos primitivos foram desencadeados, entre eles o palmar-mental e ocular-mandibular. Ademais, foi notado uma evidência de disfunção cerebelar: o homem tinha disartria, disdiadococinesia e ataxia leve nos membros superiores. Assim, o paciente não conseguia manter posturas, realizar movimentos rápidos ou até mesmo ficar de pé sem apoio, devido à presença de ataxia truncal leve e severa nas pernas. Foi concluído que o tremor estático não estava presente, contudo contrações bruscas, involuntárias e irregulares permaneceram tanto em repouso quanto em movimento. Os diagnósticos diferenciais também incluíram neoplasia cerebelar e degeneração cerebelar hereditária. Com isso, foi feito um diagnóstico provisório de kuru com confusão tóxica da piomiosite. (SCRIMGEOUR et al., 1983).

Os resultados dos exames mostraram que sua hemoglobina era de 10,6g/ 100ml e a contagem de leucócitos era de 14.000/mm3. Parasitas palúdicos não foram detectados no filme de sangue. Alguns outros testes concluíram que exames bioquímicos, exames de imagem do crânio e tórax e a análise de líquido cefalorraquidiano estavam dentro dos valores de referência, entretanto foram encontrados óvulos de ancilóstomo nas fezes do paciente. (SCRIMGEOUR et al., 1983).

No curso hospitalar, foram feitas incisão e drenagem da piomiosite e, após isso, foi administrado ao paciente a quimioterapia antiestafilocócica a qual resultou na melhora da confusão tóxica. Naquele ano, uma investigação neuro-radiológica não foi viável para complementar o prontuário dele. Dessa maneira, foi feito um diagnóstico firme de kuru naquela época. (SCRIMGEOUR et al., 1983).

O homem de 42 anos ficou bastante angustiado quando lhe foi sugerido tal diagnóstico, contudo confessou que havia suspeitado desde o início dos sintomas. Ele ainda revelou que seu pai havia tido o mesmo diagnóstico e admitiu que já havia participado de rituais que adotavam o canibalismo. Foi-lhe oferecido para voltar para sua aldeia, mas ele decidiu continuar no hospital, o que possibilitou uma avaliação minuciosa até a sua morte, 7 meses depois. Durante esse período, a doença foi progredindo: a segunda fase, que durou 8 semanas, impossibilitou o andar independente e a terceira, de 12 semanas, fez com que ele não conseguisse sentar sozinho. (SCRIMGEOUR et al., 1983).

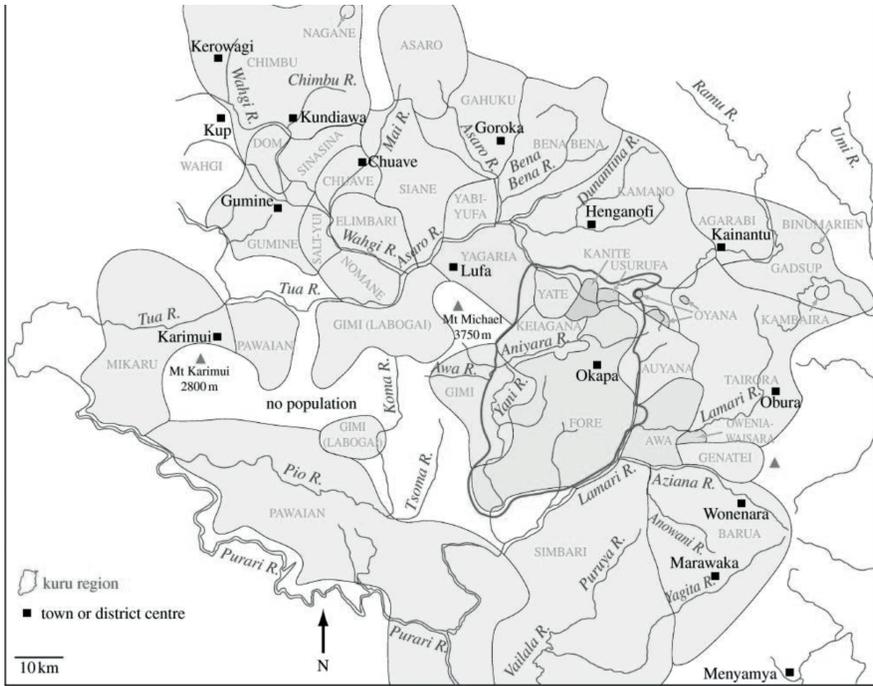
Figura 2

Doente de Kuru exibindo distonia facial (15 de maio, 1978) (SCRIMGEOUR et al., 1983).

RELATO DE CASO 2

M.A.A., sexo feminino, 56 anos, examinada em uma vila localizada na região Sul da população Fore, em agosto de 2000, referindo dores articulares, especialmente joelhos e dificuldade para andar, de início em 1999, um ano antes de sua examinação. Nega alterações de fala ou visão. Não havia registros de histórico médico pregresso e paciente nega uso de medicações. Histórico familiar desconhecido, ambos os pais falecidos sem conhecimento da causa. Refere ter sete filhos saudáveis. (COLLINGE et al., 2008).

Ao exame neurológico, a paciente encontrava-se responsiva e cooperativa, sem déficit emocional ou cognitivo aparente. Sem aparente disfasia; nervos cranianos estavam intactos; movimentos oculares sutis e sem diplopia ou nistagmo. Titubeação estava presente. Membros superiores sem dismetria, tremores ou disdiadococinesia, porém se encontravam hipertônicos, com rigidez espasmódica tubular. O teste calcanhar-joelho foi realizado sem déficit aparente; já os reflexos tendinosos se encontravam uniformemente diminuídos, assim como as respostas plantares flexoras. Instabilidade de tronco estava presente, porém o teste de Romberg foi negativo. A propriocepção e capacidades sensoriais estavam aparentemente normais. Quanto a sua marcha, a base era larga e severamente atáxica, sendo capaz de se locomover de forma independente, quando auxiliada por uma bengala; havia também astasia marcada por garras em seus dedos dos pés. (COLLINGE et al., 2008).

FIGURA 3

Mapa regional identificando grupos linguísticos da região de Papua Nova Guiné, a principal região afetada pelo kuru se encontra circulada (ALPERS, 2008).

O diagnóstico clínico concluiu que se referia a um paciente no primeiro estágio de Kuru, o qual é subdividido em A e B, sendo A o paciente que consegue andar sem apoio e B o paciente que necessita de um auxílio como a bengala; portanto a paciente referida foi caracterizada como 1B. Esse primeiro estágio durou 17 meses, no qual ao fim, a paciente já mostrava evidências claras de uma patologia cerebelar totalmente estabelecida, associada a algumas características extrapiramidais. Dentre os 5 meses seguintes, a patologia progrediu de forma rápida, levando ao seu óbito em janeiro de 2001. Foi identificado, a partir de análise do gene PRNP, uma sequência de codificação normal e o genótipo do códon 129 foi heterozigoto metionina/valina, estabelecendo o diagnóstico genético de Kuru. (COLLINGE et al., 2008).

RELATO DE CASO 3

Paciente sexo masculino, 58 anos, residente no Fore Sul apresentava episodios de dor e fraqueza nas pernas ha varios anos, o que dificultava a marcha; apresentou dores de cabeça e dores no pescoço, braços e musuclos toracicos e abdominas, sendo observado fasciculaçoes frequentes nos musuclos da panturilha, postura firme e marcha normal. Seu

histórico familiar confirmava que sua mãe faleceu de Kuru em 1965, na qual confirmou sua participação em várias festas mortuárias quando criança. (BRANDNER et al., 2008).

Um mês após retornar de uma viagem nas terras altas, queixou-se de instabilidade na marcha, que piorou lentamente. Nos 10 meses seguintes, ele seguiu um curso progressivo com piora da ataxia cerebelar típica de kuru subsequente entrou no segundo estágio (sedentário). Após três meses, ele não conseguia sentar-se sem apoio e tornou-se reclinado (estágio 3 do kuru). Ele alternava entre períodos de confusão e lucidez. Ao ser examinado aproximadamente um mês depois de ficar deitado, quando estava bem nutrido, sem dor, lúcido e capaz de conversar com sensatez, estava calmo e racional, com algum achatamento de afeto. Apresentava fotofobia grave e disartria cerebelar pronunciada. Os movimentos oculares eram cheios, mas irregulares, sem nistagmo; não havia movimentos faciais anormais ou movimentos oculares desconjugados. Conseguia sentar-se apenas com apoio externo e apresentava instabilidade troncular acentuada. Suas mãos foram mantidas cruzadas na frente para suprimir tremores posturais involuntários. Ele tinha rigidez plástica e irregular de todos os quatro membros, apresentava pernas fracas e a força nos braços e mãos também estavam reduzidas de grau 3 para 5, com reflexos tendinosos diminuídos ou ausentes; as respostas plantares foram flexoras. Apresentava dismetria nos movimentos de dedos e mãos, tremor de intenção na alternância dedo-nariz e disdiadococinesia. (BRANDNER et al., 2008).

Com o passar do tempo, sua condição física declinou progressivamente e ele ficou incontinente, desenvolveu úlceras de pressão na região sacral, nas nádegas e nos dois calcanhares, e deslocou o quadril esquerdo. Perdeu a fala, mas continuava a comunicação por contato visual, com o passar dos dias perdeu a consciência e logo veio a falecer. A análise de PRNP evidenciou sequência de codificação normal e o genótipo do códon 129 foi M/V. (BRANDNER et al., 2008).

REFERÊNCIAS:

1. ALPERS, M. P. **Kuru: a clinical study**. Mimeographed. Department of Medicine, University of Adelaide, p. 38, 1964.

2. ALPERS, Michael P. **The epidemiology of kuru: monitoring the epidemic from its peak to its end**. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, v. 363, n. 1510, p. 3707-3713, 2008.

3. BRANDNER, Sebastian et al. **Central and peripheral pathology of kuru: pathological analysis of a recent case and comparison with other forms of human prion disease**. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, v. 363, n. 1510, p. 3755-3763, 2008.

4. COLLINGE, John et al. **A clinical study of kuru patients with long incubation periods at the end of the epidemic in Papua New Guinea**. Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences, v. 363, n. 1510, p. 3725-3739, 2008.

5. GLASSE, Robert. **Cannibalism in the kuru region of New Guinea**. Transactions of the New York Academy of Sciences, v. 29, n. 6 Series II, p. 748-754, 1967.

6. PRUSINER, Stanley B. **Prion diseases arise in three different ways**. The Nobell Prize in Physiology or Medicine, 1997.

7. SCRIMGEOUR, Euan M. et al. **A clinico-pathological study of a case of kuru**. Journal of the Neurological Sciences, v. 59, n. 2, p. 265-275, 1983.

CREUTZFELDT-JAKOB VARIANTE

Data de aceite: 02/09/2023

Helena da Silva Mendonça
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-1179-1613

Lara Cardoso Costa
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0003-4035-0478

Mariana Lasmar Corrêa
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0007-0854-2065

Ray Braga Romero
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3603-6067

INTRODUÇÃO

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) compõe um grupo de patologias neurodegenerativas progressivas causadas por príons (UTTLEY et al., 2020). Os príons são proteínas comumente encontradas no organismo, especialmente no sistema nervoso central, na sua forma não patogênica, denominada príon celular e, apesar de ainda não terem sido completamente elucidadas todas as suas funções, acredita-se que estes participem da regulação de processos antioxidativos e desempenhem funções importantes na manutenção da homeostasia do organismo (SAKUDO et al., 2011).

A etiologia da DCJ pode apresentar um componente genético, esporádico ou adquirido, que contabilizam 85%, 10-15% e menos de 5% dos casos, respectivamente. A forma genética da doença diz respeito a mutações que ocorrem no gene PRNP, responsável pela codificação do príon celular, ocasionando sua substituição pela forma infecciosa e mal dobrada (PrPsc). Já a forma esporádica está associada a uma manifestação sem uma causa definida. A forma adquirida, por sua vez, corresponde a variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ), que será abordada neste capítulo (MACKENZIE e WILL, 2017; UTTLEY et

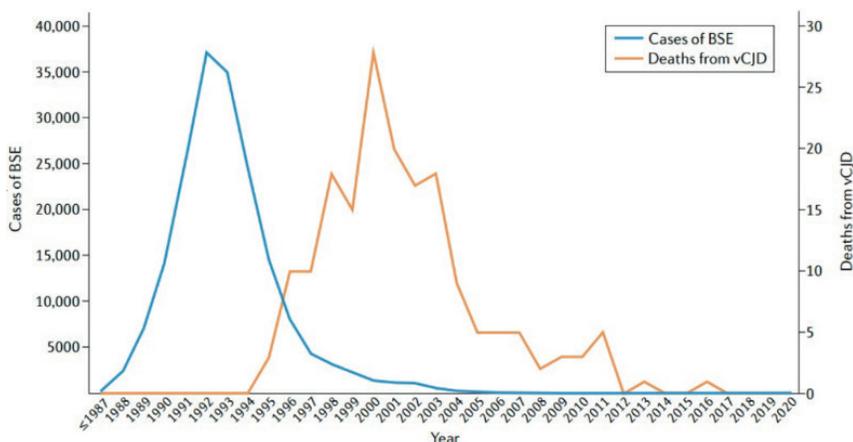
al., 2020; WATSON et al., 2021).

A primeira menção à vDCJ foi feita em 1996, no Reino Unido, quando foram estabelecidas relações entre o consumo de carne bovina contaminada e a doença encefalite espongiforme (BARCELOS et al., 2019; BISHOP et al., 2006; BRANDEL e KNIGHT, 2018; WATSON et al., 2021). Diante de suas repercussões neurológicas, a doença tornou-se conhecida pelo termo depreciativo “doença da vaca louca” (BRANDEL e KNIGHT, 2018).

ETIOLOGIA

O principal meio de contágio da vDCJ se dá pelo consumo de produtos alimentícios contaminados pelo agente causador da encefalopatia espongiforme (FIGURA 1) (BRANDEL e KNIGHT, 2018; GILL et al., 2020; UTTLEY et al., 2020). De fato, os primeiros diagnósticos foram feitos no Reino Unido, local de maior prevalência da doença bovina (BRANDEL e KNIGHT, 2018), e ensaios utilizando o método Western Blot para detecção de proteínas, confirmaram a similaridade entre os príons responsáveis por essas duas doenças (BRANDEL e KNIGHT, 2018; COLLINGE et al., 1996; RITCHIE et al., 2009).

Apesar de já bem estabelecida a relação entre o consumo de carne contaminada com o desenvolvimento da doença, estudos apontaram a existência também de fatores genéticos capazes de predispor o desenvolvimento da patologia priônica variante e a existência da possibilidade de contaminação por transfusão sanguínea e através de materiais contaminados. (BARCELOS et al., 2019; BISHOP et al., 2006; BRANDEL e KNIGHT, 2018; MACKENZIE e WILL, 2017; MOK et al., 2017; SEED et al., 2018; UTTLEY et al., 2020).

FIGURA 1

Relação entre casos de encefalite espongiforme bovina e mortes pela forma variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (WATSON et al., 2021).

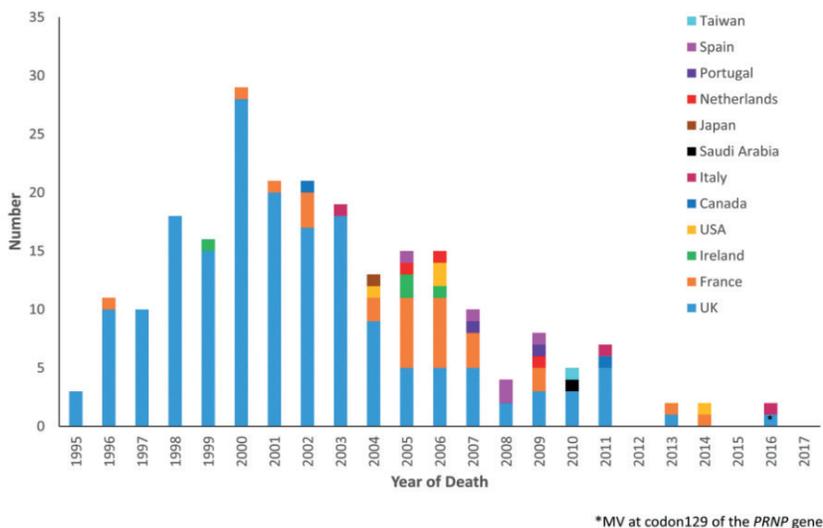
EPIDEMIOLOGIA

A importância do controle dos casos da vDCJ para a saúde pública, levou, em 1990, à criação do National CJD Research & Surveillance Unit (NCJDRSU), órgão que atua no monitoramento dos casos da doença no Reino Unido, em colaboração com outras instituições com o mesmo objetivo (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29TH ANNUAL REPORT, 2020).

A apresentação vCJD teve início em 1996, no Reino Unido, região de principal acometimento da encefalite espongiforme, que teve origem nos anos 80 e constitui-se como o principal precursor da doença. Ao lado do Reino Unido está a França como o segundo país mais afetado (BRANDEL e KNIGHT, 2018).

Diferentemente da forma esporádica da CJD, a variante afeta principalmente jovens, que tipicamente apresentam o início dos sintomas após um período de aproximadamente 15 anos de incubação (MACKENZIE e WILL, 2017), em uma idade média de 26 anos (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29TH ANNUAL REPORT, 2020; SEED et al., 2018; WADSWORTH et al., 2001). Segundo a NCJDRSU, até o ano de 2020, 178 casos, entre prováveis e confirmados, foram notificados, todos apresentando um desfecho letal após cerca de 14 meses decorridos desde o início dos sintomas (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29TH ANNUAL REPORT, 2020).

Números apontam que o pico da doença ocorreu em 2000, contabilizando um total de 28 mortes, seguido de um período de declínio desde então (DIACK et al., 2019), tendo sido o último caso notificado em 2016 (FIGURA 2) (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29TH ANNUAL REPORT, 2020). Apesar de não parecer haver diferenças entre os sexos no acometimento da doença (BRANDEL e KNIGHT, 2018), o último relatório da NCJDRSU aponta uma prevalência em indivíduos do sexo masculino, que representaram 58% dos casos notificados até 2020, contra 42% do sexo feminino (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29TH ANNUAL REPORT, 2020).

FIGURA 2

Mortes por ano e país pela variante da doença de Creutzfeldt-Jakob. (MACKENZIE e WILL, 2017).

Um estudo de uma trilogia de pesquisas que analisaram a presença do príon PrPsc em tecidos linfoides apontou que a doença pode ter tido origem nos anos 70, antes do suposto início em 1996 (GILL et al., 2020). Além disso, o aparente declínio apresentado pela doença pode ter sido em função da ausência de sintomas da fase pré-clínica, que ainda podem se manifestar como uma nova onda de casos, como resultado de um longo período de incubação e contaminação secundária viabilizada por indivíduos assintomáticos (NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29TH ANNUAL REPORT, 2020; (UTTLEY et al., 2020; WATSON et al., 2021).

CARACTERIZAÇÃO

Uma característica até então não conhecida em outras patologias causadas por príons e que aparenta ser exclusiva da forma vDCJ, é que nesse tipo de apresentação há acúmulo da proteína anômala em tecidos linfoides periféricos. (BRANDEL e KNIGHT, 2018; WATSON et al., 2021).

Os príons do tipo PrPsc podem ser detectados em diferentes concentrações em linfonodos, baço, apêndice e tonsilas palatinas, estes dois últimos destacando-se como os primariamente detectáveis (BRANDEL e KNIGHT, 2018; UTTLEY et al., 2020). Foi esse detalhe que viabilizou pesquisas com o intuito de esclarecer o comportamento da doença a depender do tipo de genótipo encontrado no gene PRNP e a possibilidade de transmissão

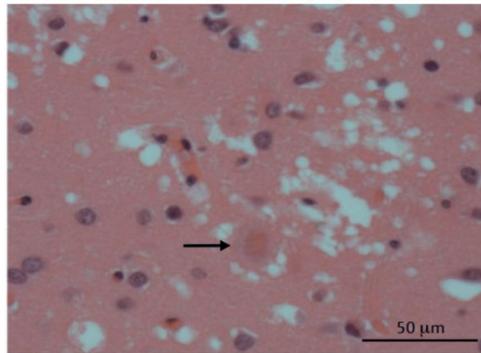
a partir de transfusão sanguínea.

Os polimorfismos encontrados na região de códon 129, podem ser homozigotos ou heterozigotos, sendo as possibilidades: metionina-metionina, valina-valina ou metionina-valina. A princípio, baseando-se nos casos confirmados conhecidos da patologia, descartava-se a possibilidade de que a doença pudesse se desenvolver em genótipos diferentes de homozigóticos para metionina (BRANDEL e KNIGHT, 2018), porém, em 1999, um caso de heterozigose infectado com o príon foi identificado por autópsia no baço de um indivíduo que foi submetido à transfusão de sangue de um doador posteriormente descoberto portador da vCJD (PEDEN et al., 2004). O primeiro caso confirmado em um heterozigoto foi publicado em 2017 (MOK et al., 2017).

A partir dessa nova perspectiva, Hilton et. al analisaram apêndices retirados em cirurgias de rotina no Reino Unido e alertaram para a existência de indivíduos infectados com a doença, porém assintomáticos, e, portanto, passíveis de transmitir a doença. Em comparação com o material controle foram encontrados três apêndices positivos em um total de 12.674 amostras, que foram reanalisados por Ironside et. al sob o ponto de vista genético e, pela primeira vez, comprovou-se a contaminação de indivíduos homozigóticos também para valina (HILTON et al., 2004; IRONSIDE et al., 2006).

A explicação para a transmissão efetiva para todas as linhagens acompanhada da superior notificação para casos homozigóticos para metionina foi abordada em um estudo que analisou a real influência do genótipo na propensão de se desenvolver a isoforma PrPsc. Camundongos com os três tipos de genótipos foram geneticamente modificados para expressarem a proteína humana PrPc e submetidos à inoculação da forma vDCJ. Neste estudo, Bishop et. al apontaram diferenças no que diz respeito aos tempos de incubação e à susceptibilidade e algumas leves particularidades nas evidências de acometimento do sistema nervoso central nos diferentes genótipos (BISHOP et al., 2006).

O polimorfismo do tipo homozigótico para metionina no códon-129 demonstrou um maior potencial de transmissibilidade acompanhado de menor tempo de incubação, com apresentação mais precoce de deposição de proteínas do tipo PrPsc seguido de vacuolização neuronal, padrão patológico da doença. Além disso, foi o único a apresentar as *"florid plaques"*, sinais de deposição priônica e amiloide no córtex cerebral patognomônicos da forma variante (FIGURA 3). Em contrapartida, o genótipo homozigoto valina-valina constituiu-se como o menos propenso à infecção, apresentando uma fase subclínica que pode ser explicada por um longo período de incubação, apesar de ter apresentado similar deposição de príons patogênicos ao do genótipo metionina-metionina. Com menos evidência de deposição dos príons PrPsc, esteve o genótipo heterozigoto metionina-valina, o polimorfismo de propensão intermediária à infecção (BISHOP et al., 2006).

FIGURA 3

Corte histológico de córtex frontal demonstrando sinal *"florid plaque",* característico da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (WATSON et al., 2021).

Além do PRNP, outros genes foram apontados como possíveis fatores de risco para o desenvolvimento da doença variante e também na tentativa de se justificar o comportamento de predileção da doença por homozigotos metionina-metionina. Entre eles estão o gene codificador da Catepsina D, uma proteína já conhecida na Doença de Alzheimer, responsável por contribuir para a deposição amiloide comum às patologias (BISHOP et al., 2008), e o locus PLCXD3 (BISHOP, SANCHEZ-JUAN e KNIGHT, 2013).

O fato de haver deposição dos príons anômalos nos tecidos periféricos sugere a possibilidade de transmissão de forma iatrogênica da doença, uma vez que isso indica o acesso à circulação por essas proteínas, o que viabiliza a sua transmissão por meio do sangue e de materiais contaminados (SEED et al., 2018). Indivíduos em fase pré-clínica já apresentam os príons PrPsc incubados em tecidos linfoides (UTTLEY et al., 2020), e o tempo médio de incubação da forma vDCJ é de cerca de 15 anos (BRANDEL e KNIGHT, 2018), sendo assim, um indivíduo assintomático representa um alto risco de contaminação até que seja detectada sua infecção.

Um agravante para essa situação reside na diferença de sensibilidade encontrada entre os testes disponíveis para detectar os príons responsáveis por causar a doença (UTTLEY et al., 2020), haja vista que, dependendo do teste de escolha, obtém-se um alto número de falsos negativos e, por consequência, um controle insuficiente dos casos.

Os casos de infecção detectados em indivíduos submetidos à transfusão de sangue de doadores portadores da patologia priônica alertaram para o risco de contaminação secundária através de procedimentos médicos, cirurgias, transfusões sanguíneas e de órgãos, e levou à criação de protocolos específicos de descontaminação e implementação de medidas regulatórias, a fim de conter casos iatrogênicos da doença (BARCELOS et al., 2019; HILTON et al., 2004; SEED et al., 2018; UTTLEY et al., 2020).

SINTOMAS

Segundo a classificação molecular proposta por Parchie Gambetti, existem seis tipos clínicos distintos. As duas variantes mioclônicas representam aproximadamente 70% dos casos e estão associadas ao fenótipo "DCJ clássica". Nesse fenótipo, observa-se demência rapidamente progressiva em idades avançadas, acompanhada de mioclonias precoces e uma duração curta da doença, com média de 3,9 meses. (SANTOS et al., 2022).

A doença se caracteriza por um declínio cognitivo acelerado, que se manifesta antes dos 70 anos de idade do paciente. Além da deterioração mental, é frequente o surgimento de contrações musculares involuntárias, especialmente em estágios avançados da doença. Além disso, podem ocorrer sintomas como perda de memória, ansiedade, confusão mental, distúrbios do sono e, em estágios terminais, coma. Em uma pequena porção dos indivíduos afetados, os primeiros sinais são manifestações visuais, tais como visão embaçada, visão dupla e alucinações. (MANTILLA FLÓREZ et al., 2019).

Além dos sintomas previamente mencionados, uma característica distintiva da variante é o surgimento de sensações anormais e dolorosas nos membros inferiores, o que a distingue da forma clássica da doença. Também foram observados sintomas relacionados a lesões no cerebelo, como falta de coordenação motora (ataxia). (NITRINI, 2001; PIRES et al., 2017).

É conhecido que os sintomas da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ) variam dependendo dos diferentes subtipos de PrPSc. Portanto, esses sintomas podem variar entre manifestações piramidais ou extrapiramidais, como hiperreflexia, sinal de Babinski ou alterações no cerebelo. (DE ARAÚJO PENNA et al., 2017).

Devido ao fato de a DCJ afetar várias regiões do cérebro, sua manifestação pode variar amplamente, podendo se assemelhar, especialmente nas fases iniciais, a outras condições neurológicas ou psiquiátricas, o que torna o diagnóstico difícil. Por essa razão, alguns especialistas se referem a essa doença como "a grande imitadora". (SANTOS et al., 2022).

DIAGNÓSTICO

A avaliação clínica cuidadosa é o fator mais importante para uma suspeita precoce da vDCJ. O quadro clínico envolvendo sintomas iniciais psiquiátricos ou sensoriais, com progressão para anormalidades neurológicas e posterior acometimento cognitivo global em pacientes jovens e com duração acima de 6 meses deve orientar a hipótese diagnóstica (WROE et al., 2006). Uma história prévia de exposição à encefalopatia espongiforme bovina, especialmente envolvendo viagens ou habitação de países afetados aumentam o

índice de suspeita. Além disso, é necessário que outras potenciais causas mais frequentes do quadro sejam descartadas durante a investigação, como doenças paraneoplásicas e encefalites autoimunes (PIRES et al., 2017).

A confirmação diagnóstica somente é realizada por meio de exame neuropatológico do tecido cerebral através de biópsia ou durante autópsia. As características presentes devem compreender placas amiloides do tipo *"kuru"*, cercadas por vacúolos no cérebro e no cerebelo e mudança espongiforme e deposição de proteína de príon, mostrada pela imunohistoquímica (KOVACS e BUDKA, 2009).

Alguns exames podem auxiliar na investigação de um caso suspeito, como eletroencefalograma, punção lombar e ressonância magnética (HEATH et al., 2010). Os exames de sangue para análise genética do príon e a presença de proteína neuronal em amostras de líquor podem ser indicativos. Já o eletroencefalograma apresenta anormalidades difusas, de características não patognomônicas para a doença.

TABELA 1

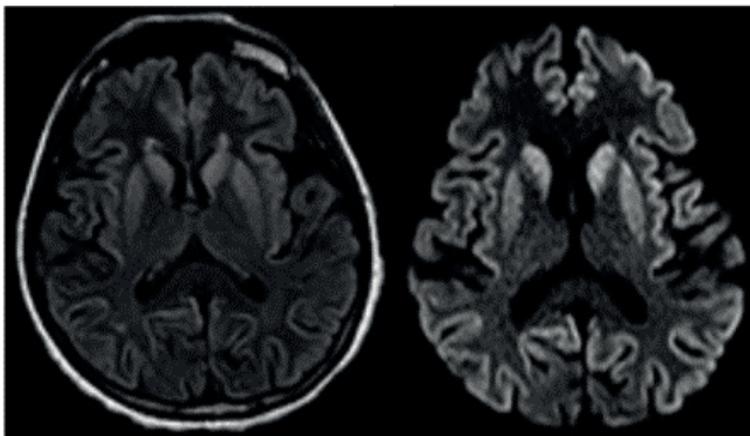
I	A	Transtorno neuropsiquiátrico progressivo.
	B	Duração da doença > 6 meses.
	C	Investigações de rotina não sugerem um diagnóstico alternativo.
	D	Sem histórico de exposição iatrogênica potencial.
	E	Sem evidência de doença priônica familiar.
II	A	Sintomas psiquiátricos precoce, como depressão, ansiedade, apatia, retraimento, delírios.
	B	Sintomas sensoriais dolorosos persistentes.
	C	Ataxia.
	D	Mioclonia, coreia ou distonia.
	E	Demência.
III	A	EEG não mostra a aparência típica de DCJ esporádica ou EEG não realizado.
	B	Sinal alto pulvinar bilateral na varredura do cérebro de ressonância magnética.
IV	A	Biópsia de amígdala positiva.

Critérios para diagnóstico da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob pela Organização Mundial da Saude. Diagnóstico provável = I e 4/5 de II e III A e III B OU I e IV A. Diagnóstico possível = I e 4/5 de II e III A.

ALTERAÇÕES

Entre as modificações, podemos mencionar a detecção da proteína 14-3-3 no líquido cefalorraquidiano em mais de 50% dos pacientes. A análise do líquor pode revelar uma leve elevação na quantidade de proteínas, mas na maioria dos casos não são observadas outras alterações significativas. A presença da proteína 14-3-3 no líquor é um marcador que deve ser solicitado, uma vez que apresenta uma sensibilidade de aproximadamente 90%. (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019; NITRINI, 2001; PIRES et al., 2017).

Outra característica distintiva da variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (vDCJ) são as alterações observadas na ressonância magnética craniana. Essas alterações são identificadas por mudanças de sinal no núcleo caudado e/ou putâmen, na sequência de recuperação de inversão atenuada de fluido (FLAIR), bem como por sinais de aumento de intensidade nos lóbulos parietais e temporais bilaterais, e no tálamo, nas sequências ponderadas em DWI e T2. Esses achados possuem uma alta sensibilidade e são observados principalmente na fase inicial da doença (Figura 4). (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019; NITRINI, 2001; PIRES et al., 2017).

FIGURA 4

Imagens da ressonância magnética mostrando alterações de sinal na variante da doença de Creutzfeldt-Jakob (PIRES et al., 2017).

O eletroencefalograma (EEG) também apresenta características significativas, uma vez que exibe complexos periódicos de ondas agudas, que são identificados em mais da metade dos casos e variam de acordo com a classificação molecular da doença. Além disso, outras proteínas positivas para fase aguda, como a proteína C-reativa, também podem estar elevadas. (DE ARAÚJO PENNA et al., 2017; DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019; PIRES et al., 2017).

Esse exame demonstra uma especificidade de 86% e uma sensibilidade de 67%, sendo alterado na maioria dos pacientes, independentemente da fase da doença. O achado mais característico consiste em complexos periódicos de ondas abruptas e lentas, com uma duração típica de 100-600 ms, ocorrendo em intervalos de até 2 segundos. No entanto, esses achados costumam ser encontrados apenas em fases mais avançadas da doença. Em fases iniciais, o EEG pode apresentar descobertas não específicas, como a desaceleração difusa do ritmo ou a presença de atividade de base levemente desorganizada. (MARTINS et al., 2023).

TRATAMENTO

A vDCJ é progressiva e inevitavelmente fatal, não apresentando tratamento específico até o momento. A terapia se limita a melhora dos sinais e sintomas de forma paliativa (BRANDEL e KNIGHT, 2018). Estudos envolvendo o uso de quinacrina e doxiciclina foram desenvolvidos, mas não evidenciaram um claro benefício na sobrevivência de pacientes acometidos pela doença (DIACK et al., 2014).

PREVENÇÃO

A principal forma de prevenção da doença variante de Creutzfeldt-Jakob é evitar a exposição a material infectado, principalmente tecidos cerebrais, medula espinhal, olhos e tecido pituitário (PANDEY et al., 2021). Além disso, é necessária uma fiscalização rigorosa quanto a comercialização e importação de carne bovina, em especial sobre produtos originados de países com relatos de casos de encefalopatia espongiforme bovina (BELAY e SCHONBERGER, 2002).

REFERÊNCIAS

1. AZEVEDO, Marlos Fábio Alves de et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: a propósito de um caso com comprometimento medular**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 59, p. 964-967, 2001.

2. BARCELOS, Gleicy Keli et al. **Atypical clinical presentation of variant Creutzfeldt–Jakob disease.** European Journal of Anaesthesiologyl EJA, v. 36, n. 9, p. 714-715, 2019.

3. BELAY, Ermias D.; SCHONBERGER, Lawrence B. **Variant Creutzfeldt-Jakob disease and bovine spongiform encephalopathy**. Clinics in laboratory medicine, v. 22, n. 4, p. 849-862, 2002.

4. BISHOP, M. T. et al. **Predicting susceptibility and incubation time of human-to-human transmission of vCJD**. The Lancet Neurology, v. 5, n. 5, p. 393-398, 2006.

5. BISHOP, Matthew T. et al. **Cathepsin D SNP associated with increased risk of variant Creutzfeldt-Jakob disease**. BMC medical genetics, v. 9, n. 1, p. 1-5, 2008.

6. BISHOP, Matthew T.; SANCHEZ-JUAN, Pascual; KNIGHT, Richard SG. **Splice site SNPs of phospholipase PLCXD3 are significantly associated with variant and sporadic Creutzfeldt-Jakob disease**. BMC Medical Genetics, v. 14, n. 1, p. 1-7, 2013.

7. BRANDEL, Jean-Philippe; KNIGHT, Richard. **Variant Creutzfeldt–Jakob disease.** In: Handbook of Clinical Neurology. Elsevier, p. 191-205, 2018.

8. COLLINGE, John et al. **Molecular analysis of prion strain variation and the aetiology of'new variant'CJD.** Nature, v. 383, n. 6602, p. 685-690, 1996.

9. DE ARAÚJO PENNA, Guilherme Loures et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: forma esporádica: relato de caso em paciente de 81 anos.** Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 15, n. 3, p. 188-191, 2017.

10. DIACK, Abigail B. et al. **Variant CJD: 18 years of research and surveillance.** Prion, v. 8, n. 4, p. 286-295, 2014.

11. DIACK, Abigail B. et al. **Variant Creutzfeldt-Jakob disease strain is identical in individuals of two PRNP codon 129 genotypes**. Brain, v. 142, n. 5, p. 1416-1428, 2019.

12. DOS SANTOS FARNETANO, Bruno et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: relato de caso.** Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 17, n. 1, p. 31-34, 2019.

13. GILL, O. Noel et al. **Prevalence in Britain of abnormal prion protein in human appendices before and after exposure to the cattle BSE epizootic.** Acta neuropathologica, v. 139, n. 6, p. 965-976, 2020.

14. HEATH, Craig A. et al. **Validation of diagnostic criteria for variant Creutzfeldt–Jakob disease**. Annals of neurology, v. 67, n. 6, p. 761-770, 2010.

15. HILTON, David A. et al. **Prevalence of lymphoreticular prion protein accumulation in UK tissue samples**. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland, v. 203, n. 3, p. 733-739, 2004.

16. IRONSIDE, James W. et al. **Variant Creutzfeldt-Jakob disease: prion protein genotype analysis of positive appendix tissue samples from a retrospective prevalence study.** Bmj, v. 332, n. 7551, p. 1186-1188, 2006.

17. KOVACS, Gabor G.; BUDKA, Herbert. **Molecular pathology of human prion diseases.** International journal of molecular sciences, v. 10, n. 3, p. 976-999, 2009.

18. LEGNAME, Giuseppe; MODA, Fabio. **The prion concept and synthetic prions.** Progress in molecular biology and translational science, v. 150, p. 147-156, 2017.

19. MARTINS, Ana Caroline Paraguay et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: um relato de caso da forma esporádica.** Brazilian Journal of Health Review, v. 6, n. 2, p. 7366-7378, 2023.

20. MACKENZIE, Graeme; WILL, Robert. **Creutzfeldt-Jakob disease: recent developments.** F1000Research, v. 6, 2017.

21. MANTILLA FLÓREZ, Yesid Fabián et al. **Enfermedad de Creutzfeldt-Jakob. Presentación de un caso y revisión de la literatura**. Revista Med, v. 27, n. 2, p. 103-111, 2019.

22. MOK, Tzehow et al. **Variant Creutzfeldt–Jakob disease in a patient with heterozygosity at PRNP codon 129**. New England Journal of Medicine, v. 376, n. 3, p. 292-294, 2017.

23. NATIONAL CJD RESEARCH & SURVEILLANCE UNIT. 29TH ANNUAL REPORT 2020. **Creutzfeldt-Jakob Disease Surveillance in the UK**. 2020.

24. NITRINI, Ricardo. **Nova variante da doença de Creutzfeldt-Jakob: a doença priônica humana relacionada à encefalopatia espongiforme bovina-" doença da vaca louca"**. Revista da Associação Médica Brasileira, v. 47, p. 89-90, 2001.

25. PANDEY, Ritambhara et al. **The Challenge of Preventing a Rare but Potentially Devastating Iatrogenic Exposure to Variant Creutzfeldt-Jakob Disease: An Ambi-directional Observation with Policy Intervention**. Advances in Clinical Medical Research and Healthcare Delivery, v. 1, n. 3, p. 12, 2021.

26. PEDEN, Alexander H. et al. **Preclinical vCJD after blood transfusion in a PRNP codon 129 heterozygous patient.** The Lancet, v. 364, n. 9433, p. 527-529, 2004.

27. PIRES, Matheus Mendes et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob, Variante de Heidenhain. Relato de Caso e Revisão do Tema**. Revista Científica Hospital Santa Izabel, v. 1, n. 1, p. 30-32, 2017.

28. RITCHIE, Diane L. et al. **Transmissions of variant Creutzfeldt–Jakob disease from brain and lymphoreticular tissue show uniform and conserved bovine spongiform encephalopathy-related phenotypic properties on primary and secondary passage in wild-type mice**. Journal of general virology, v. 90, n. 12, p. 3075-3082, 2009.

29. SAKUDO, AkIkAzU et al. **Fundamentals of prions and their inactivation.** International journal of molecular medicine, v. 27, n. 4, p. 483-489, 2011.

30. SEED, C. R. et al. **Creutzfeldt-Jakob disease and blood transfusion safety.** Vox sanguinis, v. 113, n. 3, p. 220-231, 2018.

31. SANTOS, Gisela Marcelino et al. **Quando o exame neurológico não tranquiliza: um caso de doença de Creutzfeldt-Jakob.** Revista Portuguesa de Medicina Geral e Familiar, v. 38, n. 4, p. 382-6, 2022.

32. UTTLEY, Lesley et al. **Creutzfeldt-Jakob disease: a systematic review of global incidence, prevalence, infectivity, and incubation**. The Lancet Infectious Diseases, v. 20, n. 1, p. e2-e10, 2020.

33. WADSWORTH, J. D. F. et al. **Tissue distribution of protease resistant prion protein in variant Creutzfeldt-Jakob disease using a highly sensitive immunoblotting assay.** The Lancet, v. 358, n. 9277, p. 171-180, 2001.

34. WATSON, Neil et al. **The importance of ongoing international surveillance for Creutzfeldt–Jakob disease.** Nature Reviews Neurology, v. 17, n. 6, p. 362-379, 2021.

35. WROE, Stephen J. et al. **Clinical presentation and pre-mortem diagnosis of variant Creutzfeldt-Jakob disease associated with blood transfusion: a case report.** The Lancet, v. 368, n. 9552, p. 2061-2067, 2006.

CAPÍTULO 18

RELATO DE CASO: CREUTZFELDT-JAKOB VARIANTE

Data de aceite: 02/09/2023

Annita Maria de Oliveira Fagundes
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-7142-2257

Anna Clara Fachetti Carvalho
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0003-3987-0778

Gustavo Oliveira Silva
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0009-0001-8704-1272

Fiorita Gonzales Lopes Mundim
Universidade José do Rosário Vellano
Alfenas – Minas Gerais
https://orcid.org/0000-0002-7375-4108

INFORMAÇÕES ADICIONAIS

Síndromes de demência rapidamente progressiva com neurodegeneração abrangem dentre as diferentes etiologias: as doenças priônicas, condições transmissíveis que a partir do período de incubação, evoluem para uma fase progressiva, resultando em sintomas clínicos e morte (DE ARAÚJO PENNA et al., 2017; DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019). Dentre as doenças priônicas mais comuns no ser humano, pode-se citar a doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ), doença rara causada por proteínas priônicas mal dobradas, podendo apresentar-se como: familiar, iatrogênico, esporádico e variante (PIRES et al., 2017).

Historicamente a doença priônica foi diferenciada da etiologia viral por estudos histopatológicos, identificando a estrutura como uma proteína encontrada em diferentes tecidos com funções diferentes em cada um deles, na membrana plasmática celular de mamíferos, no sistema nervoso central responsáveis pela neuroproteção e neuroplasticidade, no tecido linfático e nas junções neuromusculares regulando funções específicas em cada uma dessas estruturas (DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019).

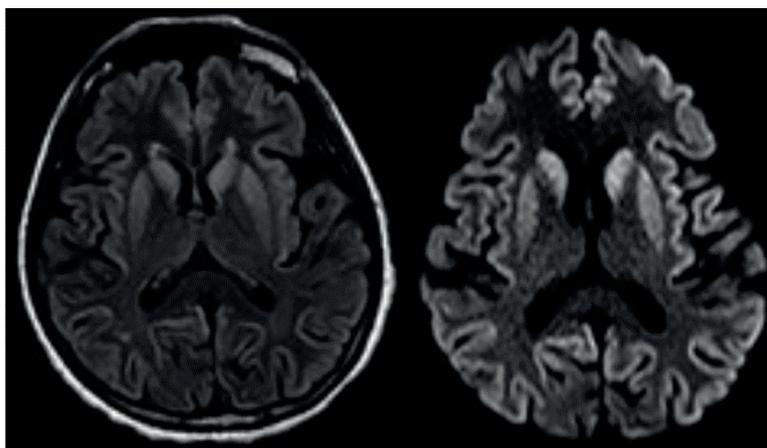
As alterações que decorrem em

danos cerebrais estão relacionadas a mudanças estruturais na conformação da molécula, que adquire uma apresentação incompatível com tais funções (DE ARAÚJO PENNA et al., 2017) evoluindo para depósito de placas amiloides nas regiões sinápticas e perivasculares (DE ARAÚJO PENNA et al., 2017; DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019). O resultado são lesões espongiformes na estrutura encefálica, além de disfunção cognitiva e motora por acometer, gerando declínio significativo na cognição além de disfunções focais ou lobares (DE ARAÚJO PENNA et al., 2017; DOS SANTOS FARNETANO et al., 2019).

RELATO DE CASO 1

Paciente sexo feminino, 62 anos, sem comorbidades prévias conhecidas, com quadro de desequilíbrio de marcha, associado a cefaleia intensa iniciado em dezembro de 2015. Posteriormente apresentou queixas de alteração visual evoluindo para diminuição da acuidade visual, além de demência de rápida progressão. A paciente evoluiu com declínio cognitivo, sendo acamada, com dificuldade de deglutição e abalos musculares involuntários (mioclonias), tendo a hipótese diagnóstica de transtorno depressivo grave (PIRES et al., 2017).

O quadro de demência rapidamente progressiva associada a mioclonias e alterações visuais levaram à suspeita diagnóstica: Creutzfeudt-Jakob variante de Heidenhain. O quadro foi elucidado a partir da investigação com exames de líquido cefalorraquidiano, ressonância magnética do crânio, eletroencefalograma, tomografia computadorizada de tórax e abdome (PIRES et al., 2017).

FIGURA 1

Exame de ressonância magnética, evidenciando hipersinal em núcleos da base e córtex, com restrição à difusão em DWI. (PIRES et al., 2017).

O resultado dos exames supracitados possibilitou a exclusão de doenças paraneoplásicas, além de apresentação típica nos exames de imagem: hipersinal em núcleos da base e cortex, com restrição à difusão da ressonância magnética. Sendo assim, a família foi orientada em relação ao prognóstico e a paciente foi encaminhada aos cuidados paliativos (PIRES et al., 2017).

RELATO DE CASO 2

Paciente de 73 anos, portador de diabetes mellitus, hipertensão e tremor essencial notou um episódio de diplopia sem dor e visão embaçada. Foi realizado um procedimento oftálmico de fotocoagulação panretiniana, acreditando tratar-se de sintomas decorrentes da retinopatia diabética e paresia do oculomotor. Após 3 semanas, notou-se visão sensação de visão desbotada e dificuldade na fala. Nas 2 semanas seguintes, a visão tornou-se ainda pior, apresentando sintomas de demência. A partir de sua hospitalização notou-se fadiga a maior parte do tempo e episódios de mioclonia. (PARKER et al., 2014).

FIGURA 2

Exame de eletroencefalograma com descargas síncronas de ondas pontiagudas, coincidindo com as mioclonias aleatórias. (PARKER et al., 2014).

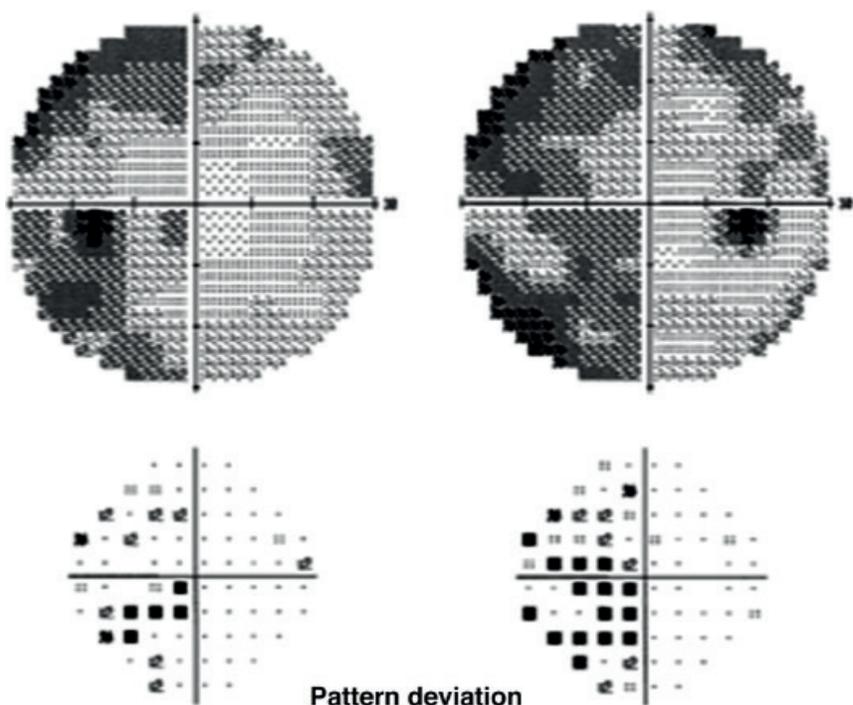
Exames de ressonância magnética não demonstraram alterações sugestivas da Síndrome de Creutzfeudt-Jakob, bem como testes laboratoriais, sem alterações especificas. Com o avanço da doença, a família escolheu o tratamento paliativo para acompanhamento

do caso. O paciente faleceu dez semanas depois dos sintomas visuais, exames hospitalares revelaram cegueira cortical. (PARKER et al., 2014).

O presente caso está de acordo com a literatura, a qual evidencia que a variante de Heidenhain da doença de Creutzfeldt-Jakob é uma patologia neurodegenerativa rara e progressiva, causada por uma variante mal dobrada de proteína priônica e eventualmente levam à morte (HUNT et al., 2018).

RELATO DE CASO 3

Paciente do sexo feminino,74 anos, comparece ao pronto socorro se queixando de visão turva e dificuldade de equilíbrio. A acuidade visual era de 20/25 em cada olho com visão de cores reduzida bilateralmente. Ao exame físico as reações pupilares e os movimentos oculares eram normais e os fundos também. O teste de campo visual automatizado demonstrou uma hemianopsia homônima esquerda. O exame neurológico, foi normal. Após seis semanas a paciente foi internada porque não conseguia cuidar de si mesma e apresentava alterações visuais importantes. (PARKER et al., 2014).

FIGURA 3

Exame de campos visuais, revelando hemianopsia homônima esquerda incongruente. (PARKER et al., 2014).

O EEG mostrou lentificação focal na região parietal direita e a ressonância magnética

cerebral revelou aumento do sinal nos giros corticais da junção tempo-parietal direita. Nenhuma anormalidade foi observada no cerebelo ou nos gânglios da base. (PARKER et al., 2014).

Poucos dias depois, ela desenvolveu mioclonia de sobressalto e espontânea. Após a realização de outros exames complementares, como líquido cefalorraquidiano e ressonância magnética se chegou à conclusão de que se tratava da variante de Heidenhain da doença de Creutzfeldt-Jakob. Após a paciente recebeu alta do hospital com cuidados de suporte e paliativos e morreu cerca de 12 semanas após o início de seus primeiros sintomas visuais. (PARKER et al., 2014).

A variante de Heidenhain da doença de Creutzfeldt-Jakob (HvCJD) é caracterizada pela perda neuronal do córtex occipital e parieto temporal posterior induzida pela proteína priônica mutante (PrPSC). (FRAIMAN et al., 2021).

REFERÊNCIAS

1. DE ARAÚJO PENNA, Guilherme Loures et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: forma esporádica: relato de caso em paciente de 81 anos**. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 15, n. 3, p. 188-191, 2017.

2. DOS SANTOS FARNETANO, Bruno et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob: relato de caso**. Revista da Sociedade Brasileira de Clínica Médica, v. 17, n. 1, p. 31-34, 2019.

3. FRAIMAN, Pedro Henrique Almeida et al. **Rapidly progressive sporadic Creutzfeldt-Jakob disease: isolated Heidenhain variant or a combination with PRES?**. Arquivos de Neuro-Psiquiatria, v. 79, p. 352-353, 2021.

4. HUNT, Alex et al. **The Heidenhain variant of Creutzfeldt-Jacob disease: case report**. British Journal of Hospital Medicine, v. 79, n. 12, p. 712-713, 2018.

5. PIRES, Matheus Mendes et al. **Doença de Creutzfeldt-Jakob, Variante de Heidenhain**. Revista Científica Hospital Santa Izabel, v. 1, n. 1, p. 30-32, 2017.

6. PARKER, Sarah E. et al. **The heidenhain variant of Creutzfeldt-Jakob disease—a case series**. Journal of Neuro-Ophthalmology, v. 34, n. 1, p. 4-9, 2014.

Pesquisas sobre as doenças causadas por príons foram importantes para a descoberta das bases moleculares fundamentais que poderiam ser de relevância mais ampla para fisiopatologia das doenças. Um dos objetivos futuros é conseguir estruturas de alta resolução de príons de mamíferos e entender as bases moleculares das diversas cepas de príon. Dessa forma, isso poderia contribuir para a compreensão sobre algumas estruturas serem patogênicas e outras benignas. Assim, seria possível a construção de príons sintéticos mais relacionados às estruturas reais, e desta forma, investigar a eficácia de estratégias terapêuticas para interferir nesse processo.

RAY BRAGA ROMERO - Graduando em medicina na Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS - Alfenas - Minas Gerais) desde 2019. Em 2020 foi coordenador científico da Liga Acadêmica de Genética Médica e presidente do Projeto Acompanhamento Social e Avaliação Clínica do Lar São Vicente de Paulo. Foi monitor de Neuroanatomia Funcional I também em 2020. Em 2021 foi presidente da Liga Acadêmica de Genética Médica, vice-presidente da Liga de Ortopedia, vice-presidente do Projeto Acompanhamento Social e Avaliação Clínica do Lar São Vicente de Paulo e vice-presidente do Projeto de Extensão Atenção aos Trabalhadores Braçais, e vice-presidente do Centro Acadêmico XII de Dezembro. Em 2022, foi presidente da Liga de Ortopedia, presidente do Projeto de Extensão Atenção aos Trabalhadores Braçais, presidente do Centro Acadêmico XII de Dezembro, coordenador de extensão da Liga Acadêmica Multidisciplinar para Estudo da Ciência, e presidente do Projeto Social "Atenção às Doenças Atuais", além disso, foi monitor de Bases Técnicas em Cirúrgica e monitor de Metodologia Científica. Atualmente (2023), atua como presidente de Projeto Social e monitor de Bases Técnicas em Cirúrgica; ademais, realiza pesquisas no âmbito da saúde primária, secundária e terciária.

ADILSON DE OLIVEIRA FERREIRA JÚNIOR - Acadêmico do terceiro ano de Medicina (2021-2027) na Universidade Professor Edson Antônio Velano (UNIFENAS-Alfenas). Em 2021 atuou como tesoureiro na Liga de Genética Médica (LIGEM). Em 2022, foi vice-presidente da LIGEM, membro da Liga de Emergência e Trauma (LET), membro do Projeto de extensão Lar São Vicente, integrante dos projetos de pesquisa sobre efeitos de antioxidação da *Miconia albicans* e avaliação de flavonoides em ratos diabéticos, foi monitor de Atividade de Extensão e organizou o V Simpósio de Genética Médica. Organizou o V Congresso Médico Acadêmico da Unifenas (COMAD) como tesoureiro. Atualmente (2023) é presidente da LIGEM, diretor de eventos da LET, monitor de Histologia II e bolsista de Iniciação Científica sobre incidência de micronúcleos em agricultores que manipulam agrotóxicos.

ALESSANDRA DOS SANTOS DANZIGER SILVÉRIO - Possui graduação em Farmácia Industrial pela UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO / UNIFENAS (1995), Habilitação em Farmácia-Análises clínicas e Toxicológicas pela UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALFENAS, MG (UNIFAL) (1995) e MESTRADO em CIÊNCIAS MORFOLÓGICAS pela UNIVERSIDADE JOSÉ DO ROSÁRIO VELLANO / UNIFENAS (2001). DOUTORA em CIÊNCIAS pela UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS, MG- UFLA. Há 26 anos é docente na UNIVERSIDADE PROFESSOR EDSON ANTÔNIO VELANO/ UNIFENAS Alfenas,MG. Professora de Hematologia clínica, Citologia clínica, Imunologia clínica dos cursos de Farmácia e Biomedicina até o ano de 2017. Desde 2015 é professora de Embriologia,

Imunologia e Análises clínicas do curso de Medicina câmpus Alfenas. Membro do COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS - PLATAFORMA BRASIL da FETA/ UNIFENAS até 2017. Coordenadora da Liga de Citologia Clínica da UNIFENAS, Alfenas até 2017. Atualmente é membro do NDE do curso de Medicina, Alfenas. Tem experiência na área da saúde em cursos de Farmácia, Biomedicina e Medicina: Hematologia Imunologia e Embriologia. Atuando principalmente nos seguintes temas: café e saúde - dislipidemias, diabetes mellitus, sistemas anti-oxidantes e agregação plaquetária. Linhas de pesquisa: imunologia e hematologia.

GÉRSIKA BITENCOURT SANTOS - Professora das disciplinas de Farmacologia e Bases Celulares e Moleculares na Universidade Prof. Edson Antônio Velano (UNIFENAS -Alfenas), cursos de Medicina, Farmácia, Enfermagem, Nutrição, Odontologia, Psicologia e nos cursos de Especialização em Urgência e Emergência e Especialização em UTI. Membro da Comissão de Farmácia e Terapêutica (CFT) de Alfenas. Coordenadora das Ligas de Atenção Farmacêutica (LAF) e Farmacologia e Terapêutica (LAFT). Representante docente dos Colegiados dos cursos de Farmácia e Medicina. Possui graduação em Farmácia pela Universidade Prof. Edson Antônio Velano. Mestrado e Doutorado em Ciências Farmacêuticas pela Universidade Federal de Alfenas (UNIFAL-MG). Possui experiência em estresse oxidativo e testes bioquímicos para avaliação anti-inflamatória e antioxidante de compostos, além disso possui como linha de pesquisa o estudo de substâncias com potencial antidiabético em modelos animais.

FIORITA GONZALES LOPES MUNDIM - Possui graduação em Medicina pela Universidade do Vale do Sapucaí - UNIVÁS (1996), Residência Médica em Anatomia Patológica pelo Hospital das Clínicas Samuel Libânio da UNIVÁS (1999), Título de Especialista em Patologia (SBP/AMB-2009) e Título de Especialista em Citopatologia (SBC/AMB-2016). Mestrado em Patologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP-EPM (2009), Doutorado em Patologia pela Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP-EPM (2012), Pós-Graduada Lato Sensu em Medicina do Trabalho e Perícia Médica pela Universidade Brasil (2017) e Pós-Doutoranda no Departamento de Ginecologia, área de concentração em Mastologia pela UNIFESP/EPM, Membro efetivo da Sociedade Brasileira de Patologia (SBP), da European Society of Pathology (ESP) e da Sociedade Brasileira de Citopatologia (SBC). Auditora Auxiliar - PACQ-SBP. Pró-reitora adjunta da Universidade do Vale do Sapucaí (UNIVÁS). Exerce profissionalmente as atividades de Médica Anatomopatologista no Hospital das Clínicas Samuel Libânio da UNIVÁS e no Centro de Patologia Pouso Alegre (CEPAPA) e exerce o cargo de Professora da Faculdade de Ciências da Saúde da UNIVÁS, nos cursos de Medicina e Farmácia, disciplinas de Histologia e Patologia e ainda como

Professora Permanente do Mestrado Profissional em Ciências Aplicadas à Saúde da Universidade do Vale do Sapucaí, Campus Central e de Fátima em Pouso Alegre-MG. Atua também como Professora Adjunta na Universidade Federal de Alfenas - UNIFAL, no curso de Medicina, disciplina de Patologia, Campus de Alfenas-MG. Exerce atividades profissionais e científicas com os seguintes temas: Patologia Cirúrgica, Citopatologia, Imuno-histoquímica, Câncer de Mama e desenvolvimento de Aplicativos Profissionais em lesões teciduais.

DOENÇAS PRIÔNICAS:

UMA ABORDAGEM CLÍNICA

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora

www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Ano 2023

DOENÇAS PRIÔNICAS:

UMA ABORDAGEM CLÍNICA

www.atenaeditora.com.br

contato@atenaeditora.com.br

@atenaeditora

www.facebook.com/atenaeditora.com.br

Ano 2023